

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Осложнения после одномоментной
препекторальной реконструкции
имплантатами с полиуретановым
покрытием при раке молочной железы*

*Возможности маммографии,
УЗИ и МРТ в дифференциальной
диагностике микрокарцином
различных биологических подтипов
инвазивного рака молочной железы*

*Преимущество схем с бевацизумабом
в первой и второй линиях терапии
онкогинекологических больных*

*Разные проявления ВПЧ-инфекции
при поражении вульвы, шейки матки
и эндометрия*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

2020 / том 16

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

Цель журнала – объединить гинекологов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, онкологов и других специалистов, работающих в крупных научно-исследовательских институтах, которые могут поделиться результатами своих научных исследований.

В журнале публикуются обзоры литературы, оригинальные статьи и случаи из практики, касающиеся диагностики и лечения рака молочной железы и женских половых органов, материалы по реабилитации, внедрению новых препаратов, отчеты о заметных мероприятиях в области маммологии и онкогинекологии, результаты протоколов научных исследований.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4^{Том 16}
'20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых коммуникаций
ПИ №ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2020. Том 16. № 4. 1–100

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 3000 экз.
Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Палтуев Руслан Маликович (управляющий редактор), генеральный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазов Владислав Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, член правления РООМ, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ /
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ**

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колоректологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

Божок Алла Александровна, ученый секретарь РООМ, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, ведущий онкомаммолог российско-финской клиники «Скандинавия» (Санкт-Петербург, Россия)

Бусько Екатерина Александровна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия)

Владимиров Владимир Иванович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», действительный член ESMO, Американского общества клинической онкологии (ASCO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), председатель регионального отделения RUSSCO (Пятигорск, Россия)

Воротников Игорь Константинович, член РООМ, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 5 (опухолей молочных желез) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Дашян Гарик Альбертович, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Демидов Сергей Михайлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург, Россия)

Ермошенкова Мария Владимировна, член РООМ, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Исмагилов Артур Халитович, председатель РООМ Республики Татарстан, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии и реабилитации в онкологии Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO) (Казань, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, член РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ESMO, ASCO (Москва, Россия)

Криворотько Петр Владимирович, член РООМ, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (РООП) (Санкт-Петербург, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Остапенко Валерий Михайлович, член РООМ, д.м.н., президент Литовского сенологического общества, профессор Вильнюсского университета, заведующий отделением маммологии и онкологии Национального института рака (Вильнюс, Литва)

Портной Сергей Михайлович, член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Семглазова Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аль-Газали Хешам, профессор кафедры клинической онкологии Университета Айн-Шамс, президент Международного общества рака молочной железы и гинекологии (Каир, Египет)

Юсуф Омар Захария, д.м.н., профессор Национального института рака Египта, экс-президент Международного общества хирургии молочной железы (Каир, Египет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ратиани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением № 12 реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ клинической онкологии (для взрослых больных) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Российского общества гинекологов-онкологов, Московского общества онкологов, Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., руководитель департамента опухолей женской репродуктивной системы, университетская клиника «Центр высоких медицинских технологий» (Тбилиси, Грузия)

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Коломиец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гинекологии отдела клинической онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Максименко Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая онкологическим отделом КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» – Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии РФ, председатель секции онкогинекологии Высшей аттестационной комиссии, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Сидоренко Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РФСР, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Урманчеева Адель Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Московского общества онкологов (Москва, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

The journal "Tumors of Female Reproductive System" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

The aim of the journal is to bring together gynecologists, mammologists, chemotherapists, radiologists, oncologists and other specialists working in large research institutes that can share the results of their research.

The journal publishes literature reviews, original articles and cases related to the diagnostics and treatment of breast cancer and women genital organs cancer, materials on rehabilitation, the introduction of new drugs, reports on big events in the field of mammology and oncogynecology, and the results of research protocols.

FOUNDED IN 2006

4^{VOL.16}
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor A.V. Lukina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2020.
Volume 16. No. 4. 1–100

© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazov Vladimir F., *President of the Russian Society of Oncomammologists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System and the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

M A M M O L O G Y**EDITOR-IN-CHIEF**

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Paltuev Ruslan M. (managing editor), *General Director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Vysotskaya Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

SCIENCE EDITOR

Semiglazov Vladislav V., *MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzaev Aziz D., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

Artamonova Elena V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the Moscow City Scientific Society of Oncologists, European Society for Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Society of Oncological Coloproctology, Society of Oncologists in Cancer of Reproductive System (Moscow, Russia)*

Bozhok Alla A., *Scientific Secretary of the RSOM, MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Plastic Surgeon, Leading Oncomammologist of Russian – Finnish clinic "Scandinavia" (Saint Petersburg, Russia)*

Busko Ekaterina A., *Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Scientific Clinical and Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)*

Vladimirov Vladimir I., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Award for Excellence in Healthcare of Russia, Head of the Day Hospital, Pyatigorsk Oncologic Dispensary of the Stavropol Region, Member of the ESMO, American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch (Pyatigorsk, Russia)*

Vorotnikov Igor K., *Member of the RSOM, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Breast Tumors of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Dashyan Garik A., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Demidov Sergey M., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia)*

Ermoschenkova Maria V., *Member of the RSOM, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Ismagilov Artur Kh., *RSOM Chairman of the Republic of Tatarstan, MD, PhD, Professor of the Oncological and Surgical Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Surgery and Rehabilitation in Oncology, Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, President of International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IAPSO) (Kazan, Russia)*

Kolyadina Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education on the basis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the ESMO, ASCO (Moscow, Russia)*

Krivorotko Petr V., *Member of the RSOM, MD, Head of the Department of Breast Tumors, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia)*

Kudaybergenova Asel G., *Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Russian Society of Oncopathologists (RSOP) (Saint Petersburg, Russia)*

Manikhas Alexey G., *Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of the Oncosurgical (Mammological) Department, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)*

Ostapenko Valery M., *member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)*

Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Semiglazova Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Slonimskaya Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)

Youssef Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov Vasilij I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Russian Society of Gynecological Oncologists, Association of Russian Oncologists (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Russian Federation Government Prize Winner, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Head of the Department of Oncology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Berishvili Aleksandr I., MD, PhD, Head of the Department of Tumors of Female Reproductive System, University Clinic "Center for High Medical Technologies" (Tbilisi, Georgia)

Gorbunova Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kaydarova Dilyara R., MD, PhD, Professor, Member of the ASCO, IGCS, President of the Association of Oncologists of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kolomiets Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology of the Tomsk National Medical Research Center of the RAS, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krasilnikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk Region (Novosibirsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko Tatyana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary – Altai branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Novikova Elena G., MD, PhD, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chairman of the Oncogynecology Section of the State Attestation Commission, Principal Researcher of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sidorenko Yuriy S., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Laureate of the State Prize of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Urmancheeva Adel F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Berlev Igor V., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department of Oncological Gynecology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Krasilnikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Moscow Society of Oncologists (Moscow, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)



Издательский дом
«АВВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы



ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для онкологов, хирургов,
радиотерапевтов, специалистов
по тазовой патологии

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://emo.abvpress.ru/year>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ



НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология СЕГОДНЯ

www.abvpress.ru

PUBLISHING HOUSE

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.Ю. Власова, А.Д. Зикиряходжаев, И.В. Решетов, Ф.Н. Усов, Э.К. Сарибекян, И.М. Широких, А.Н. Герасимов, Ш.Г. Хакимова, М.В. Старкова, Н.В. Аблицова, А.В. Трегубова, Т.С. Бересток*
Осложнения после одномоментной преекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы 12
- Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина*
Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. 21

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.Х. Исмагилов, Д.Р. Хузина, А.С. Ванесян, В.В. Зайцева*
Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы 35
- Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, А.В. Петровский, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко*
Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы) 41
- О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, О.П. Близнюков, Т.В. Шерстнева, И.А. Лазукина, Л.Б. Канахина*
Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры 46
- В.В. Семиглазов, А.Э. Протасова, Г.К. Каликеев*
Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников 54

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.С. Князева, Т.С. Присяжная, Л.М. Забегина, О.А. Смирнова, А.А. Михетько, И.В. Берлев, А.В. Малек*
Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени. 66
- Л.Д. Жуйкова, И.Н. Одинцова, О.А. Ананина, Л.В. Пикалова, Н.П. Ляхова*
Заболееваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. 76
- А.Г. Кедрова, С.Э. Красильников, Д.С. Огай, Т.А. Максименко, В.И. Вознесенский, А.И. Беришвили, Т.А. Греян*
Совместный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в лечении онкогинекологических больных 84

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- М.К. Ибрагимова, Е.В. Кокорина, М.М. Цыганов, О.Н. Чуруксаева, Н.В. Литвяков*
Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ) 91

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

M.Yu. Vlasova, A.D. Zikiryakhodzhaev, I.V. Reshetov, F.N. Usov, E.K. Saribekyan, I.M. Shirokikh, A.N. Gerasimov, Sh.G. Khakimova, M.V. Starkova, N.V. Ablitsova, A.V. Tregubova, T.S. Berestok
Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer 12

G.S. Alieva, G.P. Korzhenkova, I.V. Kolyadina
Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. 21

REVIEWS

A.Kh. Ismagilov, D.R. Khuzina, A.S. Vanesyan, V.V. Zaysteva
The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer 35

Yu.S. Krumin, V.A. Khaylenko, N.A. Kozlov, G.Yu. Cheremis, A.V. Petrovskyy, D.V. Khaylenko, E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko
Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review). 41

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri, O.P. Bliznyukov, T.V. Sherstneva, I.A. Lazukina, L.B. Kanakhina
Occult breast cancer. Literature review and case series. 46

V.V. Semiglazov, A.E. Protasova, G.K. Kalikeev
Hereditary breast cancer and ovarian cancer: clinical course and treatment 54

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

M.S. Knyazeva, T.S. Prisyazhnaya, L.M. Zabegina, O.A. Smirnova, A.A. Mikhetko, I.V. Berlev, A.V. Malek
Prognostic value of microRNA assessment in cervical epithelial cells of patients with mild dysplasia 66

L.D. Zhuikova, I.N. Odintsova, O.A. Ananina, L.V. Pikalova, N.P. Lyakhova
Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District 76

A.G. Kedrova, S.E. Krasilnikov, D.S. Ogay, T.A. Maksimenko, V.I. Voznesenskiy, A.I. Berishvili, T.A. Greyan
Bevacizumab (Avegra®) for the treatment of gynecological cancers: joint experience of several centers 84

REVIEWS

M.K. Ibragimova, E.V. Kokorina, M.M. Tsyganov, O.N. Churuksaeva, N.V. Litviakov
Human papillomavirus and endometrial cancer (review of literature and meta-analysis) 91

INFORMATION FOR AUTHORS 100

Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы

М.Ю. Власова^{1, 2}, А.Д. Зикирходжаев^{1, 2, 3}, И.В. Решетов², Ф.Н. Усов¹, Э.К. Сарибекян¹, И.М. Широких^{1, 3}, А.Н. Герасимов², Ш.Г. Хакимова^{1, 4}, М.В. Старкова¹, Н.В. Аблицова¹, А.В. Трегубова¹, Т.С. Бересток^{1, 2}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³кафедра онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
⁴кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контакты: Мария Юрьевна Власова vlasova_maria2092@mail.ru

Введение. Развитие и совершенствование реконструктивной хирургии молочной железы обеспечивает медицинскую, психологическую и социальную реабилитацию онкологических больных, позволяя добиться наилучших косметических и функциональных результатов. Тенденцию к возвращению препекторальной реконструкции связывают с усовершенствованием не только методик мастэктомии, но и покрытия имплантатов, появлением силиконового высококогезивного гелевого наполнителя. Применение при препекторальной реконструкции эндопротезов с полиуретановым покрытием обеспечивает более надежную фиксацию к окружающим тканям и позволяет выполнить реконструкцию молочных желез без дополнительного укрытия эндопротеза.

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения при выполнении одномоментной реконструкции путем препекторальной установки имплантатов с полиуретановым покрытием при раке молочной железы.

Материалы и методы. В период с апреля 2017 г. по сентябрь 2020 г. в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена выполнено 340 одномоментных препекторальных реконструкций после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии с использованием имплантатов с полиуретановым покрытием у больных раком молочной железы. Проанализирована группа из 208 пациенток.

Результаты. Нами были отмечены следующие осложнения: длительная серома (более 30 дней) – у 39 (18,6 %) пациенток, «синдром красной груди» (“red breast syndrome”) – у 31 (14,8 %), капсулярная контрактура III–IV степени по J.L. Baker – у 43 (20,57 %), протрузия/экструзия – у 23 (11 %), расхождение швов – у 8 (3,8 %), некроз – у 8 (3,8 %), инфекционное осложнение – у 14 (6,7 %), риплинг – у 10 (4,8 %) пациенток. Также у 2 (0,95 %) пациенток наблюдалось нарушение целостности эндопротеза, и в 2 (0,95 %) случаях – ротация.

Выводы. Препекторальная реконструкция молочных желез может использоваться как альтернатива субпекторальной реконструкции при первично-операбельных формах рака молочной железы при достаточной толщине покровных тканей.

Ключевые слова: препекторальная реконструкция, имплантаты с полиуретановым покрытием, одномоментная реконструкция молочной железы, реконструктивно-пластическая хирургия, осложнения после реконструкции молочных желез, капсулярная контрактура, серома, «синдром красной груди»

Для цитирования: Власова М.Ю., Зикирходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020; 16(4):12–20.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20



Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer

M.Yu. Vlasova^{1, 2}, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1, 2, 3}, I.V. Reshetov², F.N. Usov¹, E.K. Saribekyan¹, I.M. Shirokikh^{1, 3}, A.N. Gerasimov², Sh.G. Khakimova^{1, 4}, M.V. Starkova¹, N.V. Ablitsova¹, A.V. Tregubova¹, T.S. Berestok^{1, 2}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

²Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Department of Oncology and Roentgenradiology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Department of Oncology, Pediatric Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan

Background. The development and improvement of reconstructive breast surgery provides medical, psychological and social rehabilitation of cancer patients, allowing them to achieve the best cosmetic and functional results. The trend towards the return of prepectoral reconstruction is associated not only with the improvement of mastectomy techniques, but also with implant coating and the emergence of highly cohesive silicone gel filling of implants. The use of polyurethane-coated endoprostheses in prepectoral reconstruction provides more reliable fixation to the surrounding tissues and allows reconstruction of the mammary glands without additional covering of the endoprosthesis.

Objective: to improve the results of surgical treatment when performing a one-stage reconstruction by pre-rectal placement of polyurethane-coated implants in breast cancer.

Materials and methods. In the period from April 2017 to September 2020 at the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute performed 340 prepectoral breast reconstructions (direct-to-implant) using polyurethane-coated implants in breast cancer patients. A group of patients was analyzed ($n = 208$).

Results. We noted the following complications: prolonged seroma (more than 30 days) in 39 (18.6 %) patients, red breast syndrome in 31 (14.8 %) patients, capsular contracture III–IV degree by J.L. Baker in 43 (20.57 %) patients, protrusion/extrusion of the endoprosthesis in 23 (11 %) patients, suture divergence in 8 (3.8 %) patients, necrosis in 8 (3.8 %) patients, infectious complications in 14 (6.7 %) patients, ripping in 10 (4.8 %) patients. Also, 2 (0.95 %) patients had a violation of the integrity of the endoprosthesis, and 2 (0.95 %) patients had rotation of the endoprosthesis.

Conclusions. Prepectoral breast reconstruction can be used as an alternative to subpectoral reconstruction in primary operable forms of breast cancer with sufficient thickness of integumentary tissues.

Key words: prepectoral breast reconstruction, polyurethane-coated implants, direct-to-implant breast reconstruction, reconstructive plastic surgery, complications after breast reconstruction, capsular contracture, seroma, "red breast syndrome"

For citation: Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V. et al. Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):12–20. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущим онкологическим заболеванием в России, составляя 21,2 % в структуре онкопатологии среди женского населения [1].

Хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении РМЖ [2, 3]. Важно отметить, что женщинам моложе 40 лет в 15 % случаев выполняется радикальная мастэктомия, что является серьезной психологической проблемой для пациенток [4–6]. Полное удаление молочной железы приводит не только к физической травме, но и к глубоким эмоциональным расстройствам, которые становятся причиной ухудшения личностно-семейных отношений [3, 6–8]. Таким образом, это заболевание затрагивает все сферы жизни пациенток [4, 7, 9, 10].

Внешний вид молочных желез всегда имел определяющее значение в понятии о красоте женщины. С развитием реконструктивно-пластической хирургии у онкологов появилась возможность одномоментной реконструкции молочных желез с учетом желания женщин, что нашло отражение в более быстрой реабилитации пациенток как с физической, так и с психологической стороны.

Реконструктивно-пластические операции у больных РМЖ обеспечивают медицинскую, психологическую и социальную реабилитацию, в связи с чем улучшается качество жизни пациенток [5, 11].

Наилучший косметический результат можно получить при помощи одномоментной реконструкции молочной железы. Различают 3 группы операций данной категории: с использованием собственных тканей, синтетических материалов, а также их комбинации [3, 11, 12].

По данным Ассоциации пластических хирургов США (American Society of Plastic Surgeons, ASPS), в 2018 г. на долю реконструкции силиконовыми эндопротезами приходится 77,5 % случаев. ASPS приводит данные, свидетельствующие об увеличении частоты реконструкции молочной железы на 29 % за последние 18 лет [13, 14].

Активному использованию силиконовых эндопротезов способствует ряд преимуществ, среди которых стоит отметить меньшую продолжительность операции (по сравнению с методиками использования собственных тканей), отсутствие необходимости забора тканей в донорской зоне, простоту техники операции, меньшую травматичность, сокращение числа койко-дней и более быструю реабилитацию пациенток в послеоперационном периоде [14, 15].

R. Vidya и соавт. в 2019 г. выделили показания и противопоказания для выполнения префекторальной реконструкции после подкожной мастэктомии у больных РМЖ. К основным показаниям в пользу префекторального пространства авторы отнесли выполнение одномоментной реконструкции молочных желез, реоперацию после субмукулярной установки эндопротеза

для коррекции анимационной деформации, капсулярной контрактуры. Главными критериями включения для выполнения данной методики были достаточная толщина подкожной жировой клетчатки над тканью молочной железы, варианты для проведения в последующем липофилинга, интраоперационно адекватно кровоснабжаемый кожный чехол. Также авторы придавали значение отсутствию в анамнезе неoadьювантной лучевой терапии, курения, ожирения и декомпенсированного сахарного диабета [16].

Подкожная реконструкция имплантатами в последнее время стала активно применяться зарубежными и отечественными онкологами в клинической практике. Установка эндопротеза на переднюю поверхность большой грудной мышцы без повреждения последней приводит к снижению травматичности операции, а использование имплантатов с полиуретановым покрытием, в свою очередь, способствует надежному сцеплению с окружающими тканями благодаря уникальному строению полиуретановой пены. Полиуретановое покрытие обладает выраженным адгезивным свойством, что проявляется в виде облитерирования «мертвых» пространств, уменьшения риска серомообразования, развития капсулярной контрактуры и ротации эндопротеза [17].

Впервые одномоментная реконструкция молочной железы с установкой силиконовых имплантатов под оставшийся кожный чехол после мастэктомии была описана в 1971 г. хирургами R.K. Snyderman и R.H. Guthrie [18–20]. Чуть позднее стали публиковаться данные, свидетельствующие о достаточно часто встречающихся осложнениях. Так, в 1978 г. были опубликованы сведения о подкожном расположении имплантатов после мастэктомии у 89 пациенток [18, 21]. Отмечались высокие показатели осложнений в течение 1 года после операции (капсулярная контрактура возникла в 56 % случаев, экструзия – в 28 %) [18, 22]. Такие показатели авторы связывали с истончением кожных лоскутов во время мастэктомии и отсутствием адекватной поддержки мягких тканей. В связи с вышеописанными осложнениями от методики на тот момент было решено отказаться [21, 23–26].

Развитие реконструктивно-пластической хирургии, в частности усовершенствование силиконовых имплантатов, методики мастэктомии, появление качественного дополнительного укрытия (ацеллюлярный дермальный матрикс (acellular dermal matrix, ADM), сетчатые имплантаты), вновь сделало актуальным использование зарубежными и отечественными хирургами препекторального пространства [24].

Основной методической целью перехода к препекторальному пространству является отсутствие повреждения большой грудной мышцы, которое ведет к минимизации послеоперационного болевого синдрома, снижению времени/объема операции, уменьшению числа койко-дней пребывания в стационаре, более

быстрой реабилитации больных. В связи с отсутствием рассечения мышечных волокон в отдаленном периоде отсутствуют спазм большой грудной мышцы, анимация и деформация молочной железы [26, 27].

Тенденция активного применения данной методики отражена во многих научных публикациях. В литературе наиболее часто описывается подкожное размещение текстурированного эндопротеза с дополнительным использованием сетчатых имплантатов или ADM в виде частичного либо полного покрытия [28].

Несмотря на вышеописанные преимущества данной методики, остается актуальным вопрос частоты встречаемости осложнений. Наиболее часто встречаются такие осложнения, как капсулярная контрактура, серома, протрузия, некроз, инфекционное осложнение и «синдром красной груди» (“red breast syndrome”).

По данным литературы, частота встречаемости капсулярной контрактуры после реконструкции молочных желез варьирует от 4 до 60 % [26]. Считается, что имплантаты с полиуретановым покрытием имеют наиболее низкие показатели развития капсулярной контрактуры. T.R. Nester и соавт. сообщают о появлении данного осложнения у 11 % пациенток после аугментации молочных желез и у 20 % пациенток после реконструктивных операций [29, 30].

Интересно отметить, что протрузия может возникнуть как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. В раннем периоде основными этиологическими факторами являются воспалительные изменения в области послеоперационного шва. В свою очередь, в позднем послеоперационном периоде главными причинами, вероятнее всего, служат недостаточная толщина подкожной клетчатки и давление эндопротеза на кожный чехол.

H. Becker и соавт. в 2015 г. опубликовали результат 55-месячного наблюдения за 31 пациенткой после одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы солевыми эндопротезами с дополнительным укрытием сетчатым имплантатом или ADM. Послеоперационные осложнения возникли в 9 случаях, 6 из которых разрешились послеоперационным вмешательством, 2 случая привели к потере имплантата [27].

В 2017 г. было проведено многоцентровое исследование, в которое вошли 79 пациенток (100 молочных желез) после одномоментной препекторальной реконструкции с дополнительным укрытием эндопротеза системой Bracon. Были отмечены низкие показатели осложнений: серома – 5 % случаев, потеря имплантата – 2 % (в 1 % случаев – некроз сосково-ареолярного комплекса, в 2 % – протрузия), гематома – 2 %, расхождение швов – 3 % случаев. Других осложнений зарегистрировано не было [7, 31]. M.G. Onesti и соавт. при препекторальной реконструкции с использованием системы Bracon ($n = 64$) отмечали частоту экструзии в 3,1 % [24, 32].

В 2017 г. были опубликованы данные крупного ретроспективного исследования S. Sigalove и соавт., где описаны результаты 26-месячного наблюдения за больными РМЖ после выполнения 353 одномоментных препекторальных реконструкций (из них 146 двусторонних). Для дополнительного укрытия эндопротеза, как в описанных ранее случаях, использовалось дополнительное покрытие ADM. Авторы отмечают следующее соотношение осложнений: серома – 7 (2 %) случаев, некроз кожных лоскутов – 9 (2,5 %) случаев, инфекционное осложнение – 16 (4,5 %) случаев. Случаи капсулярной контрактуры не описаны [21].

A. Gabriel и соавт. в 2018 г. привели данные, свидетельствующие о том, что перемещение имплантата из субпекторального в препекторальное пространство может устранить анимационную деформацию как осложнение после таких операций. В группу исследования были включены 57 пациенток (102 молочные железы) с явлениями анимации после двухэтапной реконструкции силиконовым эндопротезом. Повторное хирургическое вмешательство включало удаление имплантата и установку нового силиконового эндопротеза на переднюю поверхность большой грудной мышцы с дополнительным полным укрытием ADM и процедурой корригирующего липофилинга. Во всех случаях было отмечено полное разрешение анимационной деформации. Осложнения возникли в 3,9 % случаев и включали серому ($n = 2$), некроз кожных лоскутов ($n = 3$) и расхождение краев раны ($n = 1$). Во всех случаях с осложнениями была выполнена замена имплантатов. Явлений инфекционных осложнений, клинически выраженной капсулярной контрактуры авторы не отмечают [33].

В 2018 г. R.E. Rebore и соавт. сообщили о том, что препекторальная реконструкция молочной железы может быть выполнена как с дополнительной поддержкой мягких тканей, так и без нее. В исследование вошли 107 пациенток с препекторально установленными солевыми имплантатами без дополнительного укрытия. Общая частота экстрезии составила 5,6 % ($n = 6$), а частота капсулярной контрактуры – 20,6 %. В аналогичном исследовании K. Benediktsson и соавт. приняли участие 155 пациенток (250 молочных желез) после подкожной мастэктомии с одномоментной препекторальной реконструкцией тканевым экспандером без использования ADM. Частота экстрезии составила 6,8 %, частота капсулярной контрактуры – 7,6 % [24, 34].

Вышеперечисленные исследования подчеркивают актуальность проблемы развития капсулярной контрактуры, несмотря на техническую целесообразность препекторальной реконструкции.

Таким образом, **цель** настоящего исследования состояла в улучшении результатов хирургического лечения при выполнении одномоментной реконструкции путем препекторальной установки имплантатов с полиуретановым покрытием при РМЖ.

Материалы и методы

В период с апреля 2017 г. по октябрь 2020 г. в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена выполнено 340 одномоментных препекторальных реконструкций после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии с использованием имплантатов с полиуретановым покрытием у больных РМЖ. В исследование было включено 208 пациенток.

По нашему мнению, важным критерием отбора для выполнения данной методики является pinch-тест. При толщине покровных тканей <1 см предпочтение стоит отдавать реконструкции с установкой эндопротеза в субпекторальной плоскости с дополнительным укрытием нижнего склона синтетическим либо биологическим материалом [35].

Для определения достоверности различия частот в группах использовался критерий χ^2 в точном решении Фишера. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 44 года. В зависимости от стадии заболевания пациентки распределились следующим образом: 0 стадия (cTisN0M0) – 16 (7,7 %) пациенток, IA стадия (cT1N0M0) – 61 (29,3 %), IIA стадия (cT0–2N0–1M0) – 72 (34,6 %), IIB стадия (cT2–3N0–1M0) – 36 (17,3 %), IIIA стадия (cT0–3N1–2M0) – 15 (7,2 %), IIIB стадия (cT4N0–2M0) – 1 (0,5 %), IIIC стадия (cT0–4N3M0) – 7 (3,36 %) пациенток.

Профилактическая мастэктомия контралатеральной молочной железы по поводу генетически обусловленного РМЖ выполнена 54 (26 %) пациенткам. Первично-множественный синхронный РМЖ встречался у 10 (4,8 %) пациенток, а рак Педжета на стороне поражения – у 2 (0,9 %).

Местные рецидивы были выявлены у 2 (0,9 %) пациенток, отдаленные метастатические очаги диагностированы в 7 (3,4 %) случаях. Период наблюдения составил от 12 до 41,5 мес после операции.

По данным гистологического исследования, в большинстве случаев (82,7 %) встречался инвазивный рак без признаков специфичности.

При анализе молекулярно-биологических подтипов преобладал люминальный В HER2-отрицательный тип – 66 (31,7 %) случаев. Остальные подтипы распределились следующим образом: люминальный А – 37 (17,8 %) случаев, люминальный В HER2-положительный – 26 (12,5 %), HER2-положительный – 19 (9,1 %), тройной негативный – 48 (23,1 %) случаев.

В проанализированной группе ($n = 208$) лучевую терапию получили 134 (64,4 %) пациентки.

Нами были отмечены следующие осложнения: длительная серома (более 30 дней) – у 39 (18,6 %)

пациенток, “red breast syndrome” – у 31 (14,8 %), капсулярная контрактура III–IV степени по J.L. Baker – у 43 (20,57 %), протрузия/экструзия – у 23 (11 %), расхождение швов – у 8 (3,8 %), некроз – у 8 (3,8 %), инфекционное осложнение – у 14 (6,7 %), риплинг – у 10 (4,8 %) пациенток. Также у 2 (0,95 %) пациенток наблюдалось нарушение целостности эндопротеза, и в 2 (0,95 %) случаях – ротация.

Проанализировано влияние лучевой терапии на развитие осложнений (см. таблицу).

В таблице *p* – достоверность различия частот развития осложнений в группах с лучевой терапией и без нее. Из данных показателей следует, что вероятность развития капсулярной контрактуры III–IV степени достоверно выше в группе с лучевой терапией. Относительный риск развития контрактуры в группе

с лучевой терапией по сравнению с группой без лучевой терапии составляет 5,38 (95 % доверительный интервал 2,002–14,48).

Помимо этого имеется еще одно формально достоверное различие в частоте развития сером, однако с учетом проведения сравнения по нескольким видам осложнений данное единичное различие с *p*, близкой к 0,05, может рассматриваться как ложноположительное.

Интересно отметить, что у 3 (7,7 %) пациенток наблюдалась серома длительностью более 12 мес (после операции и лучевой терапии), у 2 (5,13 %) пациенток скопление серозной жидкости отмечалось в течение 6 мес (после операции и лучевой терапии), и в 4 (10,25 %) случаях – в течение 3–4 мес (после операции). В 1 (2,5 %) случае серома отмечалась на протяжении 2 мес через 1 мес после окончания лучевой терапии.

Виды осложнений после одномоментной премастэктомической реконструкции имплантатом с полиуретановым покрытием
Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants

Осложнение Complication	Число пациенток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)			<i>P</i>
	Всего, <i>n</i> (%) Total, <i>n</i> (%)	Без лучевой терапии (<i>n</i> = 74 (35,6 %)) Without radiotherapy (<i>n</i> = 74 (35.6 %))	С лучевой терапией (<i>n</i> = 134 (64,4 %)) With radiotherapy (<i>n</i> = 134 (64.4 %))	
Серома от 30 дней Seroma (≥30 days)	39 (18,7)	9 (12,2)	30 (22,4)	0,0497
Некроз Necrosis	8 (3,8)	3 (4,0)	5 (3,7)	0,589
Протрузия/экструзия Protrusion/extrusion	23 (11,0)	11 (14,8)	12 (8,9)	0,143
Инфекционное осложнение Infectious complication	14 (6,7)	3 (4,0)	11 (8,2)	0,198
«Синдром красной груди» “Red breast syndrome”	31 (14,9)	–	–	–
Риплинг Rippling	10 (4,8)	–	–	–
Капсулярная контрактура III–IV степени по J.L. Baker Baker grade III–IV capsular contracture	43 (20,7)	4 (5,4)	39 (29,1)	<0,001
Отсроченная гематома Delayed hematoma	2 (0,96)	–	–	–
Расхождение швов Suture disruption	8 (3,8)	–	–	–
Нарушение целостности эндопротеза Implant rupture	2 (0,96)	–	–	–
Ротация эндопротеза Implant rotation	2 (0,96)	–	–	–

В 29 (74,3 %) случаях встречалась серома в течение 3–4 нед после хирургического вмешательства. Во всех случаях проводилась еженедельная эвакуация жидкостного содержимого под контролем ультразвукового исследования (рис. 1). Мы можем предположить, что подобная реакция вызвана особенностью строения полиуретанового покрытия, которое вызывает реакцию хронического воспаления.



Рис. 1. Эвакуация серомы
Fig. 1. Seroma evacuation

Инфекционное осложнение встречалось в 14 (6,7 %) случаях. У 11 пациенток компрометирующим фактором выступила лучевая терапия. Риск возникновения данного осложнения зависит от толщины подкожной жировой клетчатки, несоответствующего размера имплантата, качества кожного чехла (в случаях с лучевой терапией) (рис. 2).



Рис. 2. Инфекционное осложнение через 1 мес после лучевой терапии
Fig. 2. Infectious complication 1 month after radiotherapy

Недостаточная толщина подкожной клетчатки и давление эндопротеза на кожный чехол также играют важную роль в развитии протрузии (рис. 3). Интересно отметить, что в 2 случаях осложнение развилось на фоне проведения адъювантной терапии, в 1 случае — на фоне таргетной терапии.

В 4,8 % случаев встречались явления «волнистости» (риплинг) на реконструированной молочной железе. Основным этиологическим фактором является недостаточность подкожной жировой клетчатки (рис. 4).

“Red breast syndrome” представляет собой неинфекционную самоограничивающуюся эритему после



Рис. 3. Протрузия, краевой некроз на фоне адъювантной химиотерапии
Fig. 3. Protrusion, marginal necrosis during adjuvant chemotherapy

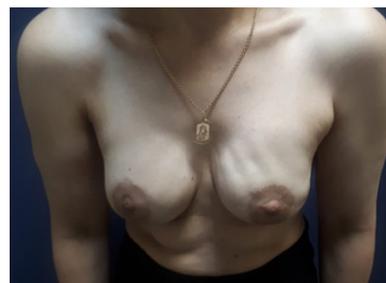


Рис. 4. Риплинг
Fig. 4. Rippling

реконструкции с использованием ADM [36]. М.У. Nahabedian и соавт. приводят данные частоты встречаемости этого явления на фоне применения ADM — от 0 до 27 % [35].

По нашему опыту, явления “red breast syndrome” отмечались при использовании имплантатов с полиуретановым покрытием в 31 (14,9 %) случае. Патогенез развития данного осложнения на сегодняшний день неизвестен. С учетом данных патоморфологического исследования капсул эндопротезов с полиуретановым покрытием можно предположить, что полиуретановые кристаллы вызывают продуктивное воспаление в окружающих тканях, что способствует появлению вышеописанной аллергической реакции. Во всех случаях данное осложнение было купировано на фоне консервативной антигистаминной, противовоспалительной терапии в течение 7–14 дней (рис. 5).



Рис. 5. «Синдром красной груди»
Fig. 5. “Red breast syndrome”

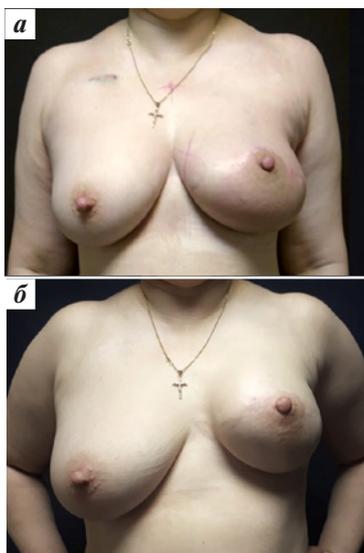


Рис. 6. До (а) и через 1 год после лучевой терапии (б)
Fig. 6. Before (a) and 1 year after (b) radiation therapy

Отдельно стоит выделить такое осложнение, как клинически выраженная капсулярная контрактура. Развитие данного осложнения напрямую связано

с лучевой терапией. По результатам нашего исследования, капсулярная контрактура III–IV степени в 39 (29,1 %) случаях возникла на фоне лучевого лечения (рис. 6).

Выводы

Анализируя данные выполненного про-/ретроспективного исследования, можно сделать вывод о том, что препекторальная реконструкция имплантатами с полиуретановым покрытием может применяться в хирургической практике в качестве альтернативы субмулярному расположению эндопротеза при первично-оперативных формах РМЖ и достаточной толщине покровных тканей (pinch-тест 1 см).

Лучевая терапия, несомненно, оказывает влияние на эндопротез, провоцируя в ряде случаев развитие клинически значимых осложнений, в частности капсулярной контрактуры, что является предпосылкой для повторного хирургического вмешательства.

Учитывая тенденцию к выполнению препекторальных реконструкций, в данном направлении будут проводиться дальнейшие исследования и разработка профилактических мер для уменьшения частоты осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. Исследование и практика в медицине 2019;(6):33–40. [Zikiryahodzhaev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu., Shirokikh I.M. Relapses after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction in patients with breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2019;(6):33–40. (In Russ.)].
3. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры. Вопросы онкологии 2019;(65):374–85. [Zikiryahodzhaev A.D., Shirokih I.M., Ablitsova N.V. et al. Simultaneous breast reconstruction and postoperative radiotherapy: development of capsular contracture. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2019;(65):374–85. (In Russ.)].
4. Heimes A.S., Stewen K., Hasenburg A. Psychosocial aspects of immediate versus delayed breast reconstruction. Breast Care 2017;12:374–7.
5. Ярыгин М.Л., Соболевский В.А., Егоров Ю.С., Ярыгин Л.М. Осложнения при реконструктивных операциях с использованием силиконовых эндопротезов у больных раком молочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2011;(6):11–7. [Yarygin M.L., Sobolevskiy V.A., Egorov Yu.S., Yarygin L.M. Complications of reconstructive surgeries with silicone implants in patients with breast cancer. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2011;(6):11–7. (In Russ.)].
6. Иванова Н.Ю. Основные психосексуальные синдромы у женщин, перенесших мастэктомию. Вестник Томского государственного педагогического университета 2013;(5):146–8. [Ivanova N.Yu. Main psychosexual syndromes in women who have undergone mastectomy. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Bulletin of Tomsk State Pedagogical University 2013;(5):146–8. (In Russ.)].
7. Chen W., Lv X., Xu X. et al. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. Breast Cancer 2018;25:464–9. DOI: 10.1007/s12282-018-0846-8.
8. Faragó-Magrini S., Aubá C., Camargo C. et al. The relationship between patients' personality traits and breast reconstruction process. Aesthetic Plast Surg 2018;42:702–7. DOI: 10.1007/s00266-018-1099-9.
9. Aerts L., Christiaens M.R., Enzlin P., Neven F. Amant, Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study. Breast 2014;23:629–36.
10. Manrique O.J., Banuelos J., Abu-Ghname A. et al. Surgical outcomes of prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction in young women. Plast Reconstr Surg Glob Open 2019;7:e2119.
11. Ермошенкова М.В., Чиссов В.И., Усов А.В. и др. Применение биологических и синтетических материалов при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной

- железы. Исследование и практика в медицине 2017;4(1):23–32. [Ermoshchenkova M.V., Chissov V.I., Usov A.V. et al. Biological and synthetic materials in reconstructive plastic surgery for breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2017;4(1):23–32. (In Russ.)].
12. Гольдман Ю.И., Царёв О.Н. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы. Академический журнал Западной Сибири 2016;(12):42–5. [Goldman Yu.I., Tsarev O.N. Evolution of breast cancer surgery. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2016;(12):42–5. (In Russ.)].
 13. Plastic Surgery Statistics Report. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-full-report-2019.pdf>.
 14. Зикиряходжаев А.Д., Ермошchenkova М.В., Фетисова Е.Ю. и др. Опыт применения силиконовых имплантатов Mentor при реконструкции молочной железы по поводу рака в 2015 г. Поволжский онкологический вестник 2016;(1):37–41. [Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Fetisova E.Yu. et al. Experience of using Mentor silicone implants for breast cancer reconstruction in 2015. Povolzhskiy onkologicheskij vestnik = Volga Oncology Bulletin 2016;(1):37–41. (In Russ.)].
 15. Зикиряходжаев А.Д., Соболевский В.А., Чистяков С.С. и др. Реконструктивная хирургия и реабилитация больных раком молочной железы. Русский медицинский журнал. Приложение. Онкология 2011;(2):42–3. [Zikiryakhodzhaev A.D., Sobolevskiy V.A., Chistyakov S.S. et al. Reconstructive surgery and rehabilitation of breast cancer patients. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. Annex. Oncology 2011;(2):42–3. (In Russ.)].
 16. Vidya R., Berna G., Sbitany H. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons. E-Cancer Med Sci 2019;13:1–12. DOI: 10.3332/ecancer.2019.927.
 17. Paula J., James R. Systematic review of the effectiveness of polyurethane-coated compared with textured silicone implants in breast surgery. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2016;69:452–60. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.013.
 18. De Vita R., Buccheri E.M., Villanucci A., Pozzi M. Breast reconstruction actualized in nipple-sparing mastectomy and direct-to-implant, prepectoral polyurethane positioning: early experience and preliminary results. Clin Breast Cancer 2019;19:e358–e363. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.12.015.
 19. Fernández-Delgado J., López-Pedraza M.J., Blasco J.A. et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. Ann Oncol 2008;19:1430–4. DOI: 10.1093/annonc/mdn153.
 20. Snyderman R.K., Guthrie R.H. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. Plast Reconstr Surg 1971;47:565–7. DOI: 10.1097/00006534-197106000-00008.
 21. Sigalove S., Maxwell G.P., Sigalove N. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: rationale, indications, and preliminary results. Plast Reconstr Surg 2017;139:287–94.
 22. Schlenker J.D., Bueno R.A., Ricketson G., Lynch J. Loss of silicone implants after subcutaneous mastectomy and reconstruction. Plast Reconstr Surg 1978;62:853–61. DOI: 10.1097/00006534-197812000-00004.
 23. Vidya R., Masià J., Cawthorn S. et al. Evaluation of the effectiveness of the prepectoral breast reconstruction with Braxon dermal matrix: first multicenter European report on 100 cases. Breast J 2017;23:670–6. DOI: 10.1111/tbj.12810.
 24. Rebowe R.E., Allred L.J., Nahabedian M.Y. The evolution from subcutaneous to prepectoral prosthetic breast reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open 2018;6:e1797. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001797.
 25. Ter Louw R.P., Nahabedian M.Y. Prepectoral breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2017;140:51S–59S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003942.
 26. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Префекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. Исследование и практика в медицине 2020;(7):3–73. [Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V. et al. Prepectoral breast reconstruction using polyurethane implants after subcutaneous mastectomy in patients with breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2020;(7):3–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6.
 27. Becker H., Lind J.G., Hopkins E.G. Immediate implant-based prepectoral breast reconstruction using a vertical incision. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015;e412. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000384.
 28. Gfrerer L., Liao E.C. Technique refinement in prepectoral implant breast reconstruction with Vicryl mesh pocket and acellular dermal matrix support. Plast Reconstr Surg Glob Open 2018;6:e1749. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001749.
 29. Bergmann P.A., Tamouridis G., Lohmeyer J.A. et al. The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implants in comparison with textured silicone implants – an animal study. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2014;67:1364–70. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.05.040.
 30. Sinclair T.M., Kerrigan C.L., Buntic R. Biodegradation of the polyurethane foam covering of breast implants. Plast Reconstr Surg 1993;92:1003.
 31. Fallbjork U., Karlsson S., Salander P., Rasmussen B., Bahl. Differences between women who have and have not undergone breast reconstruction after mastectomy due to breast cancer. Acta Oncol (Madr) 2010;49:174–9. DOI: 10.3109/02841860903490069.
 32. Onesti M.G., Maruccia M., Di Taranto G. et al. Clinical, histological, and ultrasound follow-up of breast reconstruction with one-stage muscle-sparing “wrap” technique: a single-center experience. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2017;70:1527–36. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.06.023.
 33. Gabriel A., Sigalove S., Sigalove N.M. et al. Prepectoral revision breast reconstruction for treatment of implant-associated animation deformity: a review of 102 reconstructions. Aesthetic Surg J 2018;38:519–26.
 34. Benediktsson K., Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2006;59:27–34. DOI: 10.1016/j.bjps.2005.08.005.
 35. Nahabedian M.Y. Prosthetic breast reconstruction and red breast syndrome: demystification and a review of the literature. Plast Reconstr Surg Glob Open 2019;7:e2108. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002108.
 36. Peter S.W., Winocour S., Jacobson S.R. Red breast syndrome: a review of available literature. Aesthetic Plast Surg 2015;39:227–230. DOI: 10.1007/s00266-014-0444-x.

Вклад авторов

М.Ю. Власова: сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, написание текста;
 А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких: научное и техническое редактирование, анализ и интерпретация данных;
 И.В. Решетов, Ф.Н. Усов, Э.К. Сарибекян: научное редактирование;
 А.Н. Герасимов: статистика;
 Ш.Г. Хакимова: научное и техническое редактирование;
 М.В. Старкова: техническое редактирование;
 Н.В. Аблицова: анализ и интерпретация данных;
 А.В. Трегубова: сбор данных;
 Т.С. Бересток: оформление библиографии.

Authors' contributions

M.Yu. Vlasova: collection, analysis and interpretation of data, preparation of an article, text writing;
 A.D. Zikiryakhodzhaev, I.M. Shirokikh: scientific and technical editing, analysis and interpretation of data;
 I.V. Reshetov, F.N. Usov, E.K. Saribekyan: scientific editing;
 A.N. Gerasimov: statistics;
 Sh.G. Khakimova: scientific and technical editing;
 M.V. Starkova: technical editing;
 N.V. Ablitsova: data analysis and interpretation;
 A.V. Tregubova: data collection;
 T.S. Berestok: bibliography design.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Власова / M.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0001-7502-2288>
 А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
 И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>
 Ф.Н. Усов / F.N. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>
 Э.К. Сарибекян / E.K. Saribekyan: <https://orcid.org/0000-0002-1559-1304>
 И.М. Широких / I.M. Shirokikh: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>
 А.Н. Герасимов / A.N. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>
 Ш.Г. Хакимова / Sh.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-9491-0413>
 М.В. Старкова / M.V. Starkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>
 А.В. Трегубова / A.V. Tregubova: <https://orcid.org/0000-0001-8569-626X>
 Т.С. Бересток / T.S. Berestok: <https://orcid.org/0000-0002-7261-8956>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы

Г.С. Алиева¹, Г.П. Корженкова¹, И.В. Колядина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Цель исследования — изучить рентгенологические и сонографические особенности микрокарцином различных биологических подтипов.

Материалы и методы. В анализ включено 59 пациенток (медиана возраста — 55 лет) с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) с размерами опухоли не более 1,0 см (pT1a–bN0M0), находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Частота распределения люминального А, люминального В HER2-отрицательного, HER2-положительного (HER2+) и тройного негативного подтипов РМЖ составила 39; 23,7; 23,7 и 6,8 % соответственно. Проведен анализ ключевых рентгенологических характеристик и сонографических признаков микрокарцином с различным биологическим строением, ассоциированных с установкой диагноза согласно критериям BI-RADS.

Результаты. Опухоли с люминальным А и В подтипом имели наиболее характерную рентгенологическую картину злокачественности (наличие узла ± микрокальцинаты), что позволило установить категорию BI-RADS 4–5 при маммографии (ММГ) у 82 и 88,9 % больных соответственно. Тройной негативный рак при ММГ характеризуется наличием узла без микрокальцинатов; категория BI-RADS 4–5 выставлена в 75 % случаев. Максимальные трудности отмечены при диагностике HER2+ подтипа: 4-й тип плотности молочной железы (в 18,2 % случаев), отсутствие опухолевого узла при ММГ в 57,1 % случаев, а также нетипичная характеристика узла — мелкодольчатые контуры (в 16,7 % случаев) и изо-/гиподенсная структура узла (в 33,4 % случаев) привели к высокой частоте ложноотрицательных результатов при ММГ (BI-RADS 0–3 в 35,7 % случаев), $p = 0,049$. Кроме того, HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для сонографической диагностики. Отсутствие опухолевого узла при сонографии в 14,2 % случаев, а также его нетипичные характеристики (изо/гиперэхогенность в 16,7 % случаев и отсутствие акустической тени у 18,2 % пациенток) привели к высокой частоте выставления категории BI-RADS 0 (21,4 %), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Выводы. HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для рентгенологической и сонографической диагностики.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, микрокарциномы различных биологических подтипов, категории BI-RADS, кальцинаты молочной железы, маммографические и сонографические признаки злокачественности

Для цитирования: Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):21–34.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34



Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer

G.S. Alieva¹, G.P. Korzhenkova¹, I.V. Kolyadina²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Objective: to study the radiological and sonographic features of microcarcinomas of various biological subtypes.

Materials and methods. The analysis included 59 patients (median age — 55 years) with invasive breast cancer (BC) pT1a–bN0M0 stages at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The frequency of distribution of luminal A, luminal B HER2 negative, HER2 positive (HER2+) and triple negative subtypes of BC was 39 %, 23.7 %, 23.7 % and 6.8 %, respectively. The analysis of key radiological characteristics and sonographic features of microcarcinomas with different biological structures associated with the diagnosis according to the BI-RADS criteria was carried out.

Results. Tumors with luminal A and B subtypes had the most characteristic of malignancy (presence of a node \pm microcalcifications), which allowed us to establish the category of BI-RADS 4–5 in mammography (MMG) in 82 % and 88.9 % of patients, respectively. Triple negative cancer is characterized by the presence of a node without microcalcifications; the BI-RADS 4–5 category is exposed in 75 % of cases. Maximum of the difficulties noted in the diagnosis of HER2+ subtype: 4 type density BC (18.2 % of cases), absence of tumor site during surgery in 57.1 % of cases and atypical characteristics of the node (16.7 %) and iso/hypodense structure node (33.4 %) resulted in high frequency of false-negative results in MMG (BI-RADS 0–3 35.7 %), $p = 0.049$. In addition, HER2+ early BC has proven to be the most difficult subtype for sonographic diagnosis too. The absence of a tumor node in sonography in 14.2 % of cases, as well as its atypical characteristics (iso/hyper echogenicity in 16.7 % of cases and the absence of an acoustic shadow in 18.2 % of patients) led to a high frequency of BI-RADS 0 (21.4 %), which required further examination of these patients.

Conclusions. HER2+ early BC was the most difficult biological subtype for MMG and sonographic diagnostics.

Key words: early breast cancer, microcarcinomas of various biological subtypes, categories of BI-RADS, breast calcifications, mammographic and sonographic signs of malignancy

For citation: Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):21–34. (In Russ.).

Введение

Диагностика раннего рака молочной железы (РМЖ) проводится с помощью цифровой маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез с контрастированием, причем именно цифровая маммография является ведущим и единственно рекомендованным методом рутинного скрининга РМЖ в популяции женщин всего мира, а сонография и МРТ служат методами уточняющей диагностики [1–4]. Многолетние результаты программ маммографического скрининга показали высокую частоту выявления карцином *in situ* и инвазивных опухолей люминального HER2-отрицательного подтипа [5, 6]. Однако частота обнаружения ранних стадий агрессивных биологических подтипов остается низкой, что связано, прежде всего, с биологическим поведением опухоли. Обладая высоким митотическим потенциалом и быстрыми темпами роста, опухоли малых размеров с тройным негативным и HER2-положительным (HER2+) подтипом, как правило, «проскакивают» раунд скрининга и диагностируются в качестве интервальных раков, выявляются в межскрининговый интервал или в течение 2 лет после последнего раунда скрининга [6–8]. Вопрос диагностики агрессивных карцином малых размеров является актуальным и своевременным во всем мире, что и послужило основанием для проведения данного исследования по поиску наиболее характерных рентгенологических и сонографических признаков микрокарцином у пациенток с разными биологическими подтипами РМЖ [9, 10].

Цель исследования – изучить рентгенологические и сонографические особенности микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного РМЖ малых размеров.

Материалы и методы

В анализ было включено 59 пациенток с инвазивным РМЖ с размерами опухоли не более 1,0 см по данным морфологического исследования операционного материала (pT1a – bN0M0), с установленным иммунофенотипом

опухоли по результатам иммуногистохимического исследования. Все пациентки находились на обследовании и последующем лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Опухоль в молочной железе была выявлена при скрининговой маммографии у 30 (50,8 %) больных, при самообследовании молочных желез пациентками – в 29 (49,2 %) случаях; другие жалобы (выделения из соска, дискомфорт или боли в молочной железе), послужившие причиной обращения к онкологу и проведения обследования, отмечались редко – всего в 7 (11,8 %) случаях.

В соответствии с классификацией основных биологических подтипов РМЖ пациентки были разделены на 4 группы; группа HER2+ рака в нашем исследовании включала больных как с люминальным, так и с нелюминальным подтипом РМЖ [11]:

- 1) люминальный А подтип, при наличии всех факторов: положительные эстрогеновые рецепторы (estrogen receptors, ER), отрицательные рецепторы HER2, Ki-67 низкий (<20 %), экспрессия прогестероновых рецепторов (progesterone receptors, PR) высокая (>20 %) – 23 (39 %) пациенток;
- 2) люминальный В HER2-отрицательный подтип: ER+, отрицательные рецепторы HER2 и наличие хотя бы 1 из следующих факторов: Ki-67 высокий (>30 %) или низкая экспрессия PR (<20 %) – 18 (30,5 %) пациенток;
- 3) HER2+ (люминальный или нелюминальный) – 14 (23,7 %) пациенток (в 8 случаях – люминальный HER2+ и в 6 случаях – нелюминальный HER2+ рак);
- 4) тройной негативный подтип (отрицательные ER, PR и рецепторы HER2) – 4 (6,8 %) пациентки.

Данное распределение биологических подтипов РМЖ у пациенток с микрокарциномами в нашем исследовании подтверждают результаты скрининговых программ, в которых показано доминирование благоприятных форм заболевания (люминальных HER2-отрицательных опухолей) в структуре раннего РМЖ

и низкая частота встречаемости агрессивных биологических подтипов (тройного негативного и HER2+ рака) среди пациенток с инвазивными опухолями малых размеров [6–8].

Возраст больных составил 33–79 лет, медиана – 55 лет. Микрокарциномы с люминальным HER2-отрицательным подтипом в большинстве случаев (73,9 % – при люминальном А и 88,9 % – при люминальном В HER2-отрицательном) выявлялись у женщин старше 50 лет, а у пациенток с HER2+ подтипом

манифестировали в возрасте старше 50 лет только в 50 % случаев. Интересно отметить, что во всех 4 случаях пациентки с тройным негативным раком были старше 50 лет. Однако эти различия не достигли статистической значимости, в отличие от менструального статуса больных: среди пациенток с люминальным А, люминальным В и тройным негативным раком доля пациенток в менопаузе составила 73,9; 88,9 и 100 %, в то время как при HER2+ РМЖ в менопаузе была только половина женщин ($p = 0,049$) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток и морфологическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов рака молочной железы

Table 1. Clinical characteristics of patients and morphological characteristics of breast microcarcinomas of different biological subtypes

Характеристика Parameter	Люминальный А ($n = 23$ (39 %), % Luminal A ($n = 23$ (39 %), %	Люминальный В HER2-отрицатель- ный ($n = 18$ (30,5 %), % Luminal B HER2 negative ($n = 18$ (30.5 %), %	HER2+ ($n = 14$ (23,7 %), % HER2+ ($n = 14$ (23.7 %), %	Трижды негативный ($n = 4$ (6,8 %), % Triple-negative ($n = 4$ (6.8 %), %	Вся группа ($n = 59$), n (%) All patients ($n = 59$), n (%)
Возраст, лет: Age, years:					
<40	8,7	5,6	14,3	0	5 (8,5)
40–50	17,4	5,6	35,7	0	10 (16,9)
50–60	43,5	38,9	28,6	75	24 (40,7)
>60	30,4	50	21,4	25	20 (33,9)
Достоверность, p Significance, p	0,315				
Менструальный статус: Menstrual status:					
менопауза menopause	73,9	88,9	50,0	100	44 (74,6)
пременопауза premenopause	26,1	11,1	50,0	0	15 (25,4)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Гистологический тип: Histological type:					
протоковый ductal	87,0	88,9	71,4	75,0	49 (83,1)
дольковый lobular	4,3	11,1	7,1	0	4 (6,8)
другой other	8,7	0	21,4	25,0	6 (10,2)
Достоверность, p Significance, p	0,442				
Степень анаплазии: Grade of anaplasia:					
G ₁	17,4	0	0	25,0	8 (13,6)
G ₂	78,3	83,3	64,3	75,0	45 (76,3)
G ₃	4,3	16,7	35,7	0	6 (10,1)
Достоверность, p Significance, p	0,02				
Уровень Ki-67: Ki-67 level:					
<20 %	100	0	28,6	25,0	28 (47,5)
>20 %	0	100	71,4	75,0	31 (52,5)
Достоверность, p Significance, p	0,001				

При сравнении гистологических типов было отмечено преобладание инфильтративного протокового рака при всех биологических подтипах (75,0–88,9 %), доля долькового и других гистологических типов РМЖ составила 11–25 % ($p = 0,442$). Дифференцировка микрокарцином люминального А и В подтипа была весьма схожа: частота G_1 , G_2 и G_3 РМЖ составила при люминальном А подтипе 17,4; 78,3 и 4,3 %, а при люминальном В подтипе – 16,7; 83,3 и 0 % соответственно. При этом при HER2+ раке отсутствовали высококодифференцированные опухоли G_1 , степень злокачественности G_2 была отмечена у 64,3 % пациенток, и в каждом 3-м случае (35,7 %) опухоли были высокоагрессивными, G_3 ($p = 0,02$). Все пациентки с тройным негативным раком имели степень анаплазии G_{1-2} . При анализе индекса Ki-67 отмечено, что среди пациенток с HER2+ и тройным негативным РМЖ высокий уровень Ki-67 был установлен в 71,4 и 75 % случаев ($p = 0,001$). Клиническая характеристика пациенток и морфологическая характеристика опухолей наглядно представлены в табл. 1.

Нами изучены основные рентгенологические и сонографические характеристики микрокарцином с различным биологическим строением, статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0. Для изучения параметрических и непараметрических критериев

использовались критерии χ^2 -тест, статистически достоверными различия считались при достижении $p < 0,05$.

Результаты

Рентгенологическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ. Анализируемые рентгенологические характеристики включали плотность молочных желез, наличие опухолевого узла, кальцинатов и нарушения архитектоники. При всех подтипах микрокарцином, за исключением HER2+ рака, у пациенток отсутствовал 4-й тип плотности молочных желез. Доля 1, 2 и 3-го типов плотности у пациенток при люминальном А раке составила 18,2; 59,1 и 22,7 %, при люминальном В – 16,7; 72,2 и 11,2 % соответственно, а все опухоли с тройным негативным подтипом обнаруживались у женщин со 2-м типом плотности; и только у женщин с HER2+ РМЖ отмечался 4-й тип плотности молочных желез в 18,2 % случаев, а доля 1, 2 и 3-го типов плотности составила 27,3; 45,5 и 9,1 % соответственно ($p = 0,02$). Нарушение архитектоники встречалось крайне редко и только при люминальном HER2-отрицательном раке (при люминальном А – 4,3 % случаев, при люминальном В – 11,1 %) ($p = 0,504$) (табл. 2).

Наличие узла в молочной железе при маммографии отмечено у большинства женщин с люминальным

Таблица 2. Основные рентгенологические характеристики микрокарцином различных биологических подтипов раннего рака молочной железы
Table 2. Main radiological characteristics of microcarcinomas of different biological subtypes in patients with early breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А ($n = 23$ (39 %), % Luminal A ($n = 23$ (39 %), %	Люминальный В HER2-отрицательный ($n = 18$ (30,5 %), % Luminal B HER2 negative ($n = 18$ (30,5 %), %	HER2+ HER2+ ($n = 14$ (23,7 %), % ($n = 14$ (23,7 %), %	Трижды негативный ($n = 4$ (6,8 %), % Triple-negative ($n = 4$ (6,8 %), %	Вся группа ($n = 59$), n (%) All patients ($n = 59$), n (%)
Тип плотности молочной железы: Type of breast density:					
1 (<25 %)	18,2	16,7	27,3	0	10 (18,5)
2 (25–50 %)	59,1	72,2	45,5	100	34 (63,0)
3 (50–75 %)	22,7	11,2	9,1	0	7 (13,0)
4 (>75 %)	0	0	18,2	0	3 (5,6)
Достоверность, p Significance, p	0,02				
Категория BI-RADS: BI-RADS category					
0–3	17,4	11,1	35,7	25,0	12 (20,3)
4	4,3	5,6	7,1	0	3 (5,1)
5	78,3	83,3	57,1	75,0	44 (74,6)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Нарушение архитектоники: Impaired architectonics:					
нет no	95,7	88,9	100	100	56 (94,9)
есть yes	4,3	11,1	0	0	3 (5,1)
Достоверность, p Significance, p	0,504				

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Люминальный А (n = 23 (39%), % Luminal A (n = 23 (39%), %	Люминальный В HER2-отрицательный (n = 18 (30,5%), % Luminal B HER2 negative (n = 18 (30.5%), %	HER2+ (n = 14 (23,7%), % HER2+ (n = 14 (23.7%), %	Трижды негативный (n = 4 (6,8%), % Triple-negative (n = 4 (6.8%), %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)
Наличие узла по данным маммографии: Presence of a node according to mammography findings:					
нет no	26,1	27,8	57,1	25,0	20 (33,9)
есть yes	73,9	72,2	42,9	75,0	39 (66,1)
Достоверность, p Significance, p	0,01				
Локализация в молочной железе: Location in the breast:					
наружные квадранты outer quadrants	40,0	50,0	42,9	50,0	18 (46,1)
внутренние квадранты inner quadrants	33,3	50,0	14,3	25,0	11 (28,2)
центральный отдел central parts	26,7	0	42,9	25,0	10 (25,6)
Достоверность, p Significance, p	0,481				
Глубина расположения: Depth of lesions:					
передняя треть anterior third	0	7,7	16,7	25,0	3 (7,7)
средняя треть middle third	88,2	76,9	83,3	50,0	31 (79,5)
задняя треть posterior third	11,8	15,4	0	25,0	5 (12,8)
Достоверность, p Significance, p	0,292				
Края узла: Node margins:					
четкие clear	5,9	0	0	0	1 (2,6)
мелкодольчатые microlobular	0	0	16,7	0	1 (2,6)
скрытые hidden	11,8	0	0	0	2 (5,1)
нечеткие vague	47,1	84,6	50	100	25 (64,1)
лучистые radial	35,3	15,4	33,3	0	10 (25,6)
Достоверность, p Significance, p	0,310				
Плотность узла: Node density:					
гиперденсный hyperdense	94,1	92,9	66,7	66,7	35 (89,8)
изоденсный isodense	5,9	7,1	16,7	0	2 (5,1)
гиподенсный hypodense	0	0	16,7	33,3	2 (5,1)
Достоверность, p Significance, p	0,031				

Таблица 3. Характеристика кальцинатов в молочной железе у пациенток с инвазивными микрокарциномами

Table 3. Characteristics of calcification areas in the breast of patients with invasive microcarcinomas

Показатель Parameter	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Наличие кальцинатов в молочной железе: Presence of calcified areas in the breast:	
есть yes	22 (37,3)
нет no	37 (62,7)
Характер кальцинатов: Calcified areas:	
единичные rare	12 (54,5)
множественные multiple	10 (45,5)
Локализация кальцинатов в молочной железе: Location of calcified areas in the breast:	
наружные квадранты outer quadrants	3 (13,6)
внутренние квадранты inner quadrants	6 (27,3)
центральные отделы central parts	6 (27,3)
ретроареолярно retroareolar area	7 (31,8)
Вид кальцинатов: Types of calcified areas:	
доброкачественные (круглые или по типу «линзы») benign (round or lens-like)	12 (54,5)
промежуточные (аморфные) intermediate (amorphous)	3 (13,6)
злокачественные (плеоморфные или по типу «битого камня») malignant (pleomorphic or crushed stone-like)	7 (31,8)
Вид группировки кальцинатов: Grouping of calcified areas:	
диффузные (рассеянные) diffuse	6 (27,3)
региональные regional	5 (22,7)
сгруппированные grouped	7 (31,8)
сегментарные segmental	4 (18,2)
Локализация кальцинатов относительно узла: Location of calcified areas relative to the tumor node:	
на фоне опухолевого узла on the background of the tumor node	13 (59,1)
вокруг опухолевого узла around the tumor node	3 (13,6)
опухолевый узел отсутствует no tumor node	6 (27,3)
Локализация кальцинатов относительно протоков: Location of calcified areas relative to the ducts:	
дольковые lobular	8 (36,4)
протоковые ductal	8 (36,4)
стромальные stromal	6 (27,3)

А (73,9 %), люминальным В (72,2 %) и тройным негативным РМЖ (75 %); однако при HER2+ подтипе заболевания узел при маммографии обнаруживался только в 42,9 % случаев, что существенно осложняло рентгенологическую диагностику данного агрессивного варианта болезни. Как результат, категория BI-RADS 0–3 на основании результата маммографии была установлена каждой 3-й пациентке (35,7 %) с HER2+ микрокарциномами, в то время как при других биологических подтипах РМЖ доля установки категории BI-RADS 0 была существенно ниже (при люминальном А – 17,4 %, при люминальном В – 11,1 %, при тройном негативном раке – 25 %) ($p = 0,049$) (см. табл. 2).

При анализе характеристик узла (у 39 пациенток с определяемым при маммографии опухолевым узлом) отмечено, что большинство микрокарцином располагались в средней трети молочной железы при люминальном А, люминальном В, HER2+ и тройном негативном раке – 88,2; 76,9; 83,3 и 50 % соответственно ($p = 0,292$), а края узла при маммографии трактовались как нечеткие или лучистые в 82,4; 100; 88,3 и 100 % соответственно ($p = 0,310$). Только при HER2+ РМЖ в 16,7 % случаев опухоль имела мелкодольчатые края при маммографии, что также затрудняло дифференциальную диагностику выявленного новообразования. При сравнении плотности узла у пациенток с различными биологическими подтипами РМЖ было отмечено, что гиперденсные опухоли преобладали у больных с люминальными микрокарциномами (94,1 и 92,9 %), в то время как при HER2+ и тройном негативном раке помимо гиперденсных узлов (по 66,7 % случаев) определялись изоденсные (при HER2+ раке – в 16,7 % случаев) и гиподенсные узлы (в 16,7 % случаев при HER2+ раке и в 33,3 % случаев при тройном негативном иммунофенотипе опухоли) ($p = 0,031$) (см. табл. 2).

Частота выявления и ключевые характеристики кальцинатов при различных биологических подтипах раннего инвазивного РМЖ. Кальцинаты в молочной железе были выявлены у 22 (37,3 %) из 59 пациенток. Причем в 12 (54,5 %) случаях кальцинаты были единичными и в 10 (45,5 %) случаях – множественными. По виду кальцинаты были доброкачественными (круглыми или по типу «линзы») у 12 (54,5 %) пациенток, промежуточными (аморфными) – у 3 (13,6 %) и злокачественными (плеоморфными или по типу «битого камня») – у 7 (31,8 %) пациенток. По видам группировки несколько преобладали сгруппированные кальцинаты – 7 (31,8 %) случаев, рассеянные кальцинаты выявлены в 6 (27,3 %) случаях, региональные – у 5 (22,7 %) больных и сегментарные кальцинаты – у 4 (18,2 %) пациенток. Кальцинаты выявлялись на фоне опухолевого узла у большинства женщин (13 случаев, 59,1 %), вокруг узла – у 3 (13,6 %) больных, и в 6 (27,3 %) случаях опухолевый узел отсутствовал и кальцинаты были единственным рентгенологическим признаком инвазивного РМЖ. Дольковые и прото-

ковые кальцинаты отмечены с одинаковой частотой – по 8 (36,4 %) случаев, стромальные кальцинаты были выявлены у 6 (27,3 %) пациенток. Характеристика кальцинатов наглядно представлена в табл. 3.

При анализе маммограмм пациенток с различными биологическими подтипами инвазивных микрокарцином были отмечены значимые различия в частоте выявления кальцинатов и их ключевых характеристиках. Так, наиболее часто кальцинаты выявлялись при люминальном В HER2-отрицательном раке (11 (61,1 %) случаев из 18), высокая частота их выявления констатировалась при люминальном А подтипе – 8 (34,8 %) случаев из 23. У пациенток с HER2+ микрокарциномами частота выявления кальцинатов составила 21,4 % (3 случая из 14), при этом кальцинаты отсутствовали у всех больных с тройным негативным РМЖ ($p = 0,04$) (рис. 1).

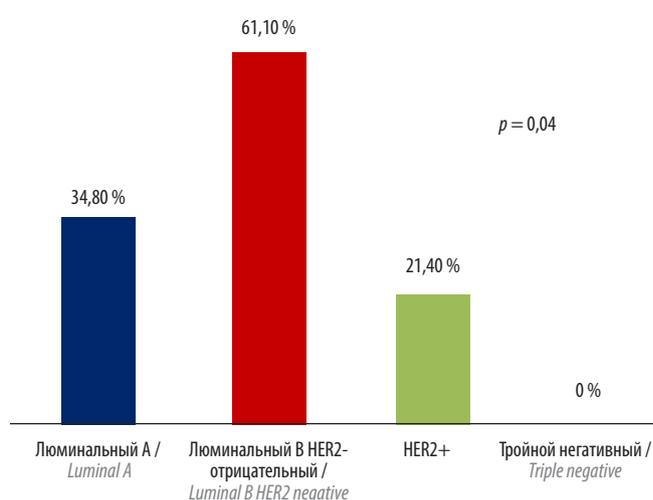


Рис. 1. Частота выявления кальцинатов в молочной железе при различных биологических подтипах раннего рака молочной железы
Fig. 1. Frequency of detection of calcified areas in the breast of women with different biological subtypes of early breast cancer

При сравнении вида кальцинатов отмечено, что частота распределения доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинатов при люминальном А раке составила 62,5; 25 и 12,5 %, при люминальном В HER2-отрицательном подтипе – 63,6; 9 и 27,3 % соответственно, а при HER2+ РМЖ все кальцинаты (100 %) имели вид злокачественных. Высокая частота обнаружения доброкачественных кальцинатов при люминальном HER2-отрицательном РМЖ может быть признаком фонового пролиферативного процесса в молочной железе. Кроме того, полученные результаты имеют важное дифференциально-диагностическое значение, поскольку в реальной клинической практике у 2/3 пациенток с люминальными HER2-отрицательными карциномами возможны диагностические ошибки ввиду отсутствия у кальцинатов признаков злокачественности (кальцинаты круглые или по типу «линзы») (рис. 2). Другие характеристики

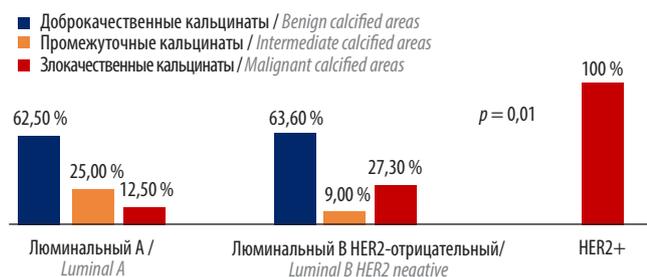


Рис. 2. Виды кальцинатов при различных биологических подтипах раннего рака молочной железы

Fig. 2. Types of calcified areas in different biological subtypes of early breast cancer

кальцинатов (локализация относительно узла и протоков, вид группировки кальцинатов) значительно не различались у пациенток с люминальным HER2-отрицательным и HER2+ РМЖ ($p > 0,05$).

Сонографическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ. Узловое новообразование при сонографии определялось у большинства женщин (55 из 59 случаев, 93,3 %), медиана размера выявленной при УЗИ опухоли составила 0,9 см. В 100 % случаев узел определялся у пациенток с люминальным А и тройным негативным раком, в 94,1 % – при люминальном В HER2-отрицательном подтипе, а у пациенток с HER2+ РМЖ в 14,2 % случаев опухолевый узел в молочной железе при УЗИ не был выявлен, данные различия близки к статистически достоверным ($p = 0,06$) (табл. 4).

Такие характерные признаки злокачественности, как экзогенность узла и наличие акустической тени, были отмечены с различной частотой при люминальном, HER2+ и тройном негативном раке; так, гипохогенные опухолевые узлы доминировали при люминальном А, люминальном В и тройном негативном

Таблица 4. Основные сонографические признаки раннего рака молочной железы различных биологических подтипов

Table 4. Main sonographic signs of different biological subtypes of early breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А, % Luminal A, %	Люминальный В HER2-отрицательный, % Luminal B HER2 negative, %	HER2+, %	Трижды негативный, % Triple negative, %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)	
Наличие узла при ультразвуковом исследовании: Tumor node detected during ultrasound examination:	нет no	0	5,9	14,2	0	4 (6,7)
	есть yes	100	94,1	85,0	100	55 (93,3)
	Достоверность, p Significance, p	0,06				
Категория BI-RADS: BI-RADS category:	0	0	21,4	0	3 (5,3)	
	4	9,1	11,8	7,1	25,0	7 (12,3)
	5	90,9	88,2	71,4	75,0	47 (82,4)
Достоверность, p Significance, p	0,01					
Ориентация узла: Node orientation:	параллельная parallel	4,8	0	0	0	1 (2,0)
	непараллельная non-parallel	95,2	100	100	100	50 (98,0)
	Достоверность, p Significance, p	0,692				
Эхогенность узла: Node echogenicity:	изо/гиперэхогенный iso/hyperechoic	4,8	6,7	16,7	0	4 (7,8)
	гипоэхогенный hypoechoic	95,2	93,3	83,3	100	47 (92,2)
	Достоверность, p Significance, p	0,07				

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Parameter	Люминальный А, % Luminal A, %	Люминальный В HER2-отрицательный, % Luminal B HER2 negative, %	HER2+, %	Трижды негативный, % Triple negative, %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)
Наличие кровотока: Blood flow:					
нет no	17,4	27,8	21,4	25,0	13 (22,0)
есть yes	82,6	72,2	78,6	75,0	46 (78,0)
Достоверность, p Significance, p	0,352				
Акустическая тень: Acoustic shadow:					
есть yes	100	100	81,8	100	45 (95,7)
нет no	0	0	18,2	0	2 (4,3)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Форма узла: Node shape:					
округлая round	4,5	6,7	16,7	25,0	5 (9,6)
дольчатая lobular	4,5	0	0	0	1 (1,9)
неправильная irregular	90,9	93,3	83,3	75,0	46 (88,5)
Достоверность, p Significance, p	0,581				
Края узла: Node margins:					
ровные regular	13,6	0	8,3	0	4 (7,7)
неровные irregular	86,4	100	91,7	100	48 (92,3)
Достоверность, p Significance, p	0,310				
Эхогенный ареол: Echogenic areola:					
нет no	5,0	0	0	0	1 (2,4)
есть yes	95,0	100	100	100	41 (97,6)
Достоверность, p Significance, p	0,764				

РМЖ (95,2; 93,3 и 100 % соответственно), в то время как при HER2+ раке гипоехогенными были 83,3 % опухолей, а в 16,7 % случаев была отмечена изо-/гиперэхогенная структура выявленного узлового новообразования ($p = 0,07$). Акустическая тень присутствовала при сонографическом исследовании у 100 % больных с люминальным А, люминальным В и тройным негативным раком, в то время как при HER2+ подтипе

выявлялась при осмотре только в 81,8 % случаев ($p = 0,049$). Другие характеристики опухоли при УЗИ не зависели от биологического подтипа опухоли: преобладали непараллельная ориентация опухоли (95–100 %; $p = 0,692$), неправильная форма новообразования (75,0–93,3 %; $p = 0,581$), неровные края опухоли (86,4–100 %; $p = 0,310$), и наличие эхогенного ареола отмечено у 95–100 % больных ($p = 0,764$) (см. табл. 4).

На основании полученной сонографической картины категории BI-RADS 4 и 5 выставлены у 9,1 и 90,9 % пациенток с люминальным А подтипом, у 11,8 и 88,2 % пациенток с люминальным В подтипом опухоли и в 25 и 75 % случаев – при тройном негативном раке. Однако у женщин с HER2+ подтипом опухоли в 21,4 % случаев отмечены трудности при оценке результатов сонографии (BI-RADS 0), что снизило частоту выставления категории BI-RADS 4 до 7,1 %, а категории BI-RADS 5 – до 71,4 % случаев ($p = 0,01$) (см. табл. 4).

Магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием в нашем исследовании выполнена 10 больным; оценивались наличие, локализация, форма и края узловых новообразований. Специфичной для МРТ была оценка типа контрастирования новообразований (гомогенный, гетерогенный, периферический, неконтрастируемый, с контрастируемыми и неконтрастируемыми внутренними перегородками), определялись тип динамической кривой контрастирования (1, 2 или 3-й) и максимальная интенсивность сигнала. Распределение зоны контрастирования оценивалось как очаговое, линейное, протоковое, сегментарное, регионарное, множественное, диффузное. Тип контрастирования разделялся на гомогенный, гетерогенный, точечный, сливной, сетчатый. Также оценивалась симметричность контрастирования. Из-за малого количества исследований не было выявлено связи МР-признаков с различными подтипами опухолей. При всех биологических подтипах встречались классические МР-признаки РМЖ. Определенной специфичности проявлений (очаг, новообразование, non-mass) при конкретных биологических видах опухолей не отмечено.

Таким образом, HER2+ ранний РМЖ в нашем исследовании оказался наиболее сложным биологическим подтипом для рентгенологической и сонографической диагностики.

Приводим клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивных микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ.

Клинический пример 1

Пациентка 52 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе; при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгландулярной ткани (II тип плотности около 25–50 % фиброзно-железистой ткани) в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы определяется узловое новообразование дольчатой формы с нечеткими контурами, размерами $0,8 \times 0,7$ см (BI-RADS 4c) (рис. 3).

При УЗИ в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы визуализируется узловое новообразование

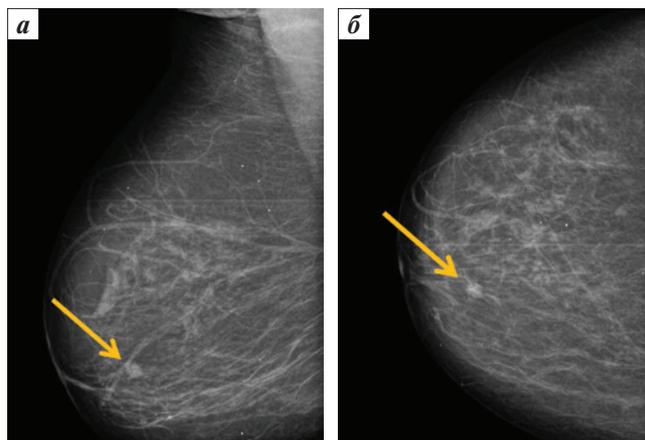


Рис. 3. Маммография правой молочной железы пациентки 52 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 3. Mammography of the right breast of a 52-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

гипоэхогенной структуры, дольчатой формы, с четкими контурами, размерами $0,9 \times 0,5$ см в диаметре, с единичными сосудами по контуру (BI-RADS 4c) (рис. 4).

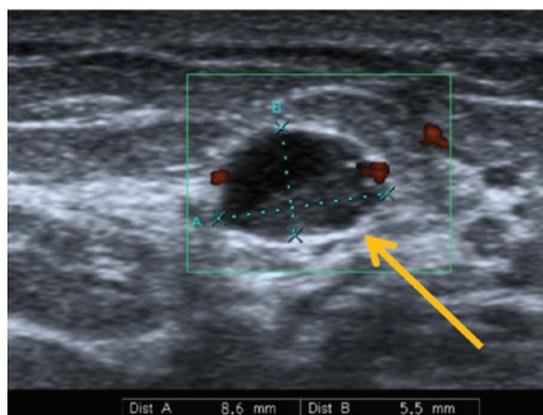


Рис. 4. Ультразвуковое исследование в В-режиме правой молочной железы пациентки 52 лет. Стрелкой указано новообразование
Fig. 4. B-scan ultrasonography image of the right breast of a 52-year-old patient. Tumor is indicated by arrow

Выполнена core-биопсия под ультразвуковой навигацией, при плановом гистологическом исследовании – инвазивный протоковый рак неспецифического типа, G₂ без признаков сосудистой инвазии, ER 8 баллов, PR 7 баллов, отрицательные рецепторы HER2 3+, Ki-67 45 %, люминальный HER2+ подтип.

Клинический пример 2

Пациентка 55 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе; при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгландулярной ткани

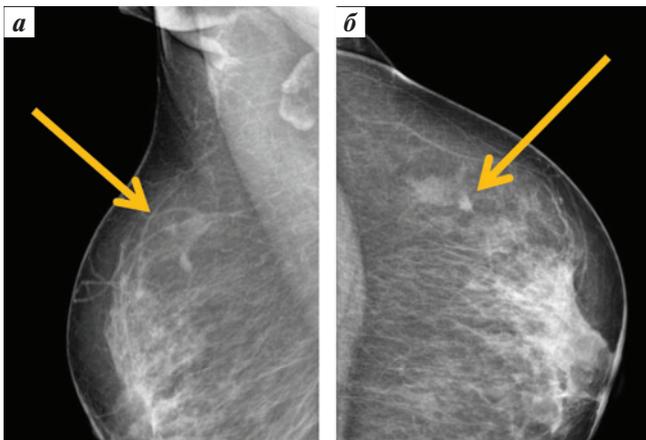


Рис. 5. Маммография правой молочной железы пациентки 55 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 5. Mammography of the right breast of a 55-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

(II тип плотности около 25–50 % фиброзно-железистой ткани) в верхненаружном квадранте правой молочной железы определяется узловое новообразование размерами 0,8 × 0,7 см (BI-RADS 5) (рис. 5).

При УЗИ в верхненаружном квадранте правой молочной железы визуализируется узловое новообразование гипоэхогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами до 0,6 см в диаметре (BI-RADS 5) (рис. 6).

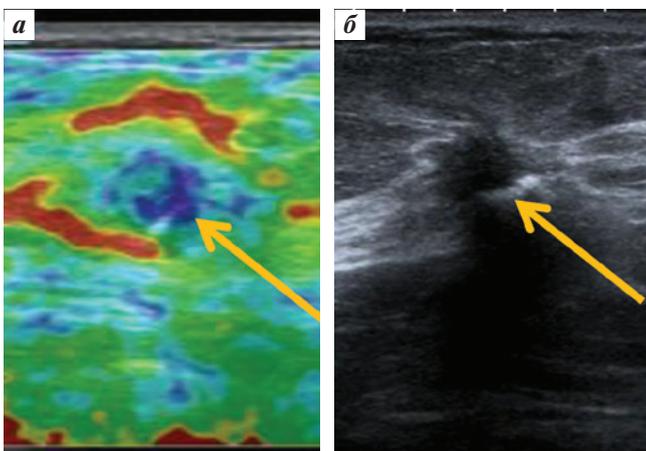


Рис. 6. Ультразвуковое исследование правой молочной железы в В-режиме (а) и эластография правой молочной железы (б) (стрелкой указано новообразование). При режиме эластографии определяется снижение эластичности окружающей ткани

Fig. 6. B-scan ultrasonography image of the right breast (a) and elastography of the right breast (b) (tumor is indicated by arrow). Elastography demonstrates decreased elasticity of the surrounding tissue

При МРТ на постконтрастных томограммах на границе наружных квадрантов правой молочной железы определяется новообразование с неровными тяжистыми контурами, неоднородно накапливающее контрастный препарат, размерами 1,0 × 0,7 см (BI-RADS 5) (рис. 7).

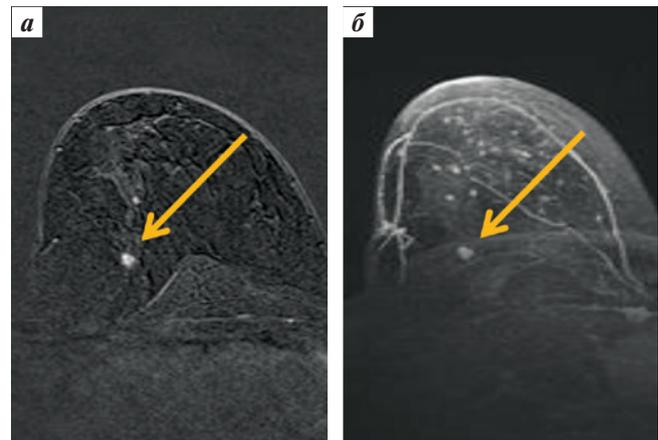


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография правой молочной железы: постконтрастный срез (а) и МIP-реконструкция (б). Стрелкой указано новообразование

Fig. 7. Magnetic resonance images of the right breast: post-contrast image (a) and MIP reconstruction (b). Tumor is indicated by arrow

Выполнена core-биопсия под ультразвуковой навигацией, при плановом гистологическом исследовании – инвазивный протоковый рак G₂, ER 8 баллов, PR 7 баллов, Ki-67 3 %, отрицательные рецепторы HER2 0 (люминальный A подтип).

Клинический пример 3

Пациентка 56 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе, при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания фиброножировой ткани с остаточными элементами железистой ткани (II тип плотности около 25–50 % фиброножелезистой ткани) на границе наружных квадрантов (задний отдел) правой молочной железы определяется изоденное новообразование дольчатой формы с нечетким контуром, размерами 1,0 × 0,7 см (BI-RADS 5) (рис. 8).

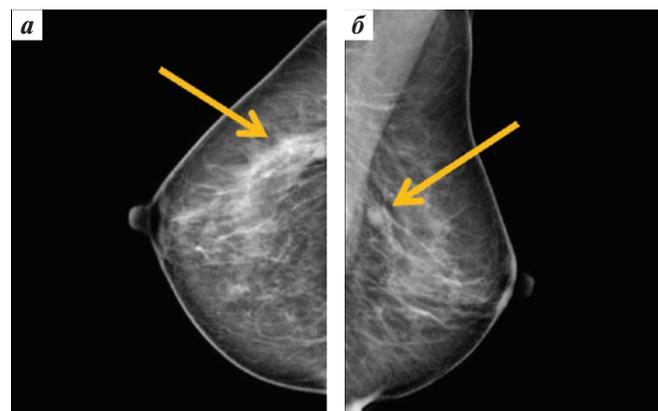


Рис. 8. Маммография правой молочной железы пациентки 56 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 8. Mammography of the right breast of a 56-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

При УЗИ молочных желез на границе наружных квадрантов правой молочной железы визуализируется гипоэхогенное новообразование с четко-нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами до 0,8 см, с активным кровотоком (рис. 9).

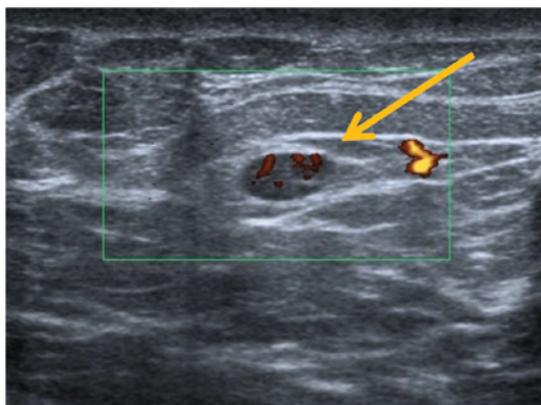


Рис. 9. Ультразвуковое исследование в В-режиме правой молочной железы пациентки 56 лет. Стрелкой указано новообразование

Fig. 9. B-scan ultrasonography image of the right breast of a 56-year-old patient. Tumor is indicated by arrow

При гистологическом исследовании (core-биопсия под ультразвуковым контролем) – инфильтративный протоковый рак G_2 без признаков сосудистой инвазии, ER 0 баллов, PR 0 баллов, отрицательные рецепторы HER2, Ki-67 38 % (трижды негативный подтип).

Обсуждение и выводы

Полученные нами результаты перекликаются с оценкой рентгенологических и сонографических характеристик микрокарцином различных биологических подтипов, представленных в мировой литературе. Так, S. Rashmi и соавт. показано, что наиболее часто микрокальцинаты встречались при HER2+ подтипе РМЖ (в 70 % случаев) и при люминальном А подтипе (29,8 %) и были чрезвычайно редки при тройном негативном варианте РМЖ (всего 6,7 %) ($p < 0,0001$). Хорошо очерченные края и наличие заднего акустического усиления были характерными признаками тройного негативного рака, в то время как акустическое затенение и размытость контуров – характерными чертами люминального HER2-отрицательного рака ($p < 0,0001$) [12]. Схожие результаты по отсутствию микрокальцинатов при тройном негативном РМЖ демонстрируют M.Y. Kim и соавт. [13].

Исследования характерных рентгенологических и сонографических признаков раннего РМЖ отмечают, что карциномы с люминальным А иммунофенотипом имеют характерные признаки злокачественности: это узловые новообразования с лучистыми контурами, с наличием акустической тени и заднего усиления, васкуляризация при этом достаточно низка.

Не представляли особой трудности в диагностике и опухоли люминального В подтипа: наличие таких типичных характеристик, как узловое новообразование с кальцинатами, неправильной формы, с лучистыми контурами и задним усилением, позволяло с высокой вероятностью предположить наличие злокачественного новообразования данного подтипа. Для HER2+ карцином были характерны нечеткие контуры, лучистые края, заднее усиление и высокая степень васкуляризации. Рентгенологическая картина тройного негативного РМЖ весьма сложна для интерпретации и может быть причиной диагностических ошибок в рутинной практике: для этого подтипа характерны узловые новообразования округлой формы без микрокальцинатов [14, 15]. Однако следует отметить, что в данные работы включались пациентки с различным размером опухолей, а не исключительно с микрокарциномами до 1,0 см, как в нашем исследовании.

По данным нашего исследования, люминальный А и В подтипы раннего РМЖ имеют наиболее характерную рентгенологическую картину (наличие узла ± микрокальцинаты), что позволяет установить категорию BI-RADS при маммографии у 82 и 88,9 % больных соответственно. Тройной негативный рак при маммографии характеризуется наличием узла без микрокальцинатов; категория BI-RADS 4–5 выставлена в 75 % случаев. Максимальные трудности имеются при диагностике HER2+ подтипа: 4-й тип плотности молочной железы (в 18,2 % случаев), отсутствие опухолевого узла при маммографии в 57,1 % случаев, а также нетипичная характеристика узла – мелкодольчатые контуры (в 16,7 % случаев) и изо-/гиподенсная структура узла (в 33,4 %) – приводят к высокой частоте ложноотрицательных результатов при маммографии (BI-RADS 0–335,7 %) ($p = 0,049$). Кроме того, HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для сонографической диагностики. Отсутствие опухолевого узла при сонографии в 14,2 % случаев, а также его нетипичные характеристики (изо/гиперэхогенность в 16,7 % случаев и отсутствие акустической тени у 18,2 % пациенток) привели к высокой частоте выставления категории BI-RADS 0 (21,4 %), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Безусловно, финальным этапом диагностического алгоритма для выбора оптимальной лечебной стратегии при РМЖ является биопсия опухоли с проведением гистологического и иммуногистохимического исследований [16, 17], однако тщательная оценка таких патогномоничных признаков позволяет не только улучшить возможность дооперационной диагностики, но и сократить число ошибок при постановке рентгенологического диагноза, особенно при агрессивных вариантах заболевания. Диагностика малых инвазивных опухолей размером до 1,0 см наиболее сложна

и ювелирна, поэтому выделение ключевых рентгенологических и сонографических характеристик для отдельных биологических подтипов микрокарцином

является особо ценным, позволяя проводить дифференциальную диагностику новообразований уже на этапе маммографического скрининга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Houssami N., Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:12. DOI: 10.1038/s41523-017-0014-x.
- Корженкова Г.П. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2013. С. 160. [Korzenkova G.P. Improving the diagnosis of breast cancer in the context of wide mammographic examination of the female population. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. P. 160. (In Russ.)].
- Ohuchi N., Suzuki A., Sobue T. et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10016):341–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6.
- Strigel R.M., Rollenhagen J., Burnside E.S. et al. Screening Breast MRI Outcomes in Routine Clinical Practice: Comparison to BI-RADS Benchmarks. *Acad Radiol* 2017;24(4):411–7. DOI: 10.1016/j.acra.2016.10.014.
- Humphrey L.L., Helfand M., Chan B.K. et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(5 Part 1):347–60.
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы (обзор). *Российский онкологический журнал* 2015;(1):42–6. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Komov D.V. Breast cancer screening: world experience and outlooks (review). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2015;(1):42–6. (In Russ.)].
- Hoff S.R., Abrahamsen A.L., Samset J.H. et al. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography – results from a retrospective review. *Radiology* 2012;264(2):378–86. DOI: 10.1148/radiol.12112074.
- Holm J., Humphreys K., Li J. et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1030–7.
- Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H. и др. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества). *Современные технологии в медицине* 2014;(3):28–35. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., van de Velde C.J.H. et al. Biological and prognostic role of tumor size (T1a, T1b and T1c) in stage I breast cancer (experience of international collaboration). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2014;(3):28–35. (In Russ.)].
- Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В. и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V. et al. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO2019;9:128–63. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of invasive breast cancer. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guideline* 2019;9:128–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
- Rashmi S., Kamala S., Murthy S.S. et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28(3):354–61. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_78_18.
- Kim M.Y., Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Acta Radiol* 2013;54(8):889–94. DOI: 10.1177/0284185113488580.
- Çelebi F., Pilanc K., Ordu C. et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. *Diagn Interv Radiol* 2015;21(6):448–53. DOI: 10.5152/dir.2015.14515.
- Wójcinski S., Stefanidou N., Hillemanns P., Degenhardt F. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases. *BMC Womens Health* 2013;13:47. DOI: 10.1186/1472-6874-13-47.
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Эволюция локального и лекарственного лечения рака молочной железы I стадии: анализ данных за последние 27 лет. *Современные технологии в медицине* 2014;(1):54–61. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Evolution of local treatment and pharmacotherapy for stage I breast cancer: analysis of data for the last 27 years. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2014;(1):54–61. (In Russ.)].
- Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная онкология* 2020;22(1):46–52. [Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. Current view on the diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2020;22(1):46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.

Authors' contributions

Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина: разработка дизайна исследования, сбор данных и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

G.S. Alieva, G.P. Korzhenkova, I.V. Kolyadina: development of study design, data collecting and analysis of data obtained, reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы

А.Х. Исмагилов^{1,2}, Д.Р. Хузина², А.С. Ванесян³, В.В. Зайцева²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

³Клиника «Креу Бланка»; Испания, 08034 Барселона, ул. Джозеп Виченц Фуа, 71

Контакты: Анна Спартаковна Ванесян anna_vanesyan@yahoo.com

Одним из приоритетных направлений в современной онкологии является выявление и клиническое применение биомаркеров, которые помогают при ранней диагностике рака или прогнозируют скорость его прогрессирования.

Целью данной статьи являлся обзор биомаркеров для диагностики и прогнозирования прогрессирования рака молочной железы на ранних стадиях.

В статье изучены 3 основные группы биомаркеров: биомаркеры наследственного рака молочной железы с высокой и низкой пенетрантностью (BRCA1, BRCA2, TP53 и т. д.), биомаркеры молекулярных подтипов рака молочной железы (люминальные А и В подтипы, с гиперэкспрессией HER2, базальный и с низким содержанием клаудина) и прогностические биомаркеры (мультигенные панели) рака молочной железы ранних стадий.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, молекулярные подтипы, прогнозирование рака ранних стадий

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Хузина Д.Р., Ванесян А.С., Зайцева В.В. Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):35–40.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40



The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer

A.Kh. Ismagilov^{1,2}, D.R. Khuzina², A.S. Vanesyan³, V.V. Zaysteva²

¹Kazan State Medical Academy – branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare Russia; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

³Clinic “Creu Blanca”; 71 Josep Vicens Foix St., Barcelona 08034, Spain

One of the main priorities in modern oncology is the identification and clinical application of biomarkers that can be helpful in the diagnostics and prognostication of cancer.

The aim of this article was to review biomarkers for early diagnosis and prediction of prognosis of breast cancer.

There were reviewed three main groups of biomarkers in this article: familial breast cancer biomarkers with high and low penetration (BRCA1, BRCA2, TP53, etc.), biomarkers of breast cancer molecular subtypes (luminal A and luminal B, HER2/neu, basal and low in claudine) and biomarkers of early stage breast cancer progression (multigenic panels).

Key words: breast cancer, biomarkers, molecular subtypes, early stage breast cancer prognostication

For citation: Ismagilov A.Kh., Khuzina D.R., Vanesyan A.S., Zaysteva V.V. The role of biomarkers in the early diagnostics of breast cancer. Opuhkholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):35–40. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по сей день остается лидирующей причиной смертности женщин от онкологических заболеваний [1]. В то же время, несмотря на чрезвычайную актуальность данной проблемы, отсутствуют эффективные инструменты как по профилактике данного заболевания, так и по измерению

терапевтического эффекта проведенного лечения, а также для прогнозирования исходов [2].

Например, при стадировании РМЖ по системе TNM учитываются размер опухоли (Tumour), степень вовлеченности лимфатических узлов (Node) и наличие отдаленных метастазов (Metastasis). Эти факторы, безусловно, имеют важное прогностическое значение.

Однако для того, чтобы назначить индивидуальную или персонализированную схему лечения, невозможно основываться только на системе TNM. В связи с этим возникает необходимость поиска и разработки биомаркеров, определяющих молекулярные характеристики РМЖ.

В онкологии биомаркерами считаются любые измеряемые индикаторы, которые указывают на наличие злокачественной опухоли в организме, а также на злокачественный потенциал других (доброкачественных)

процессов, позволяют прогнозировать прогрессирующее течение опухоли или ее ответную реакцию на проведенное лечение [3].

Стремительный рост числа исследований роли биомаркеров в онкологии свидетельствует о быстром прогрессе в сфере изучения механизмов пролиферации и дифференцировки раковых клеток [4].

В данном обзоре мы рассмотрим биомаркеры, оценивающие молекулярные характеристики РМЖ.

Гены, мутации которых могут привести к развитию наследственного рака молочной железы

Genes, mutations in which can lead to the development of hereditary breast cancer

Ген (международно признанная аббревиатура) Gene (internationally recognized abbreviation)	Доля среди всех наследственных раков молочной железы, % Percentage in the cohort of hereditary breast cancers, %	Злокачественные новообразования других локализаций, помимо молочной железы Malignant neoplasms of other localization, except breast	Авторы, год Authors, year
<i>BRCA1</i>	50	Рак яичников, фаллопиевой трубы, брюшины, предстательной железы, поджелудочной железы Ovarian cancer, fallopian tube cancer, peritoneal cancer, prostate cancer, pancreatic cancer	Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al., 1998; C.J. Lord, A. Ashworth, 2016; N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth, 2004; R. Prakash, Y. Zhang, W. Feng, M. Jasin, 2015; И.С. Гулян, Н.Ю. Чернышева, А.М. Стенкова и др., 2018 I.S. Gulyan, N.Yu. Chernysheva, A.M. Stenkova et al., 2015
<i>BRCA2</i>	11		
<i>TP53/STK11/CDH1/PTEN</i>	1	Синдром Ли–Фраумени (мультираковый синдром), рак желудка, саркома, меланома, рак легких и т.д. Li–Fraumeni syndrome (multicancer), gastric cancer, sarcoma, melanoma, lung cancer, etc.	D. Thompson, D. Easton, 2019; H. Erkkö, B. Xia, J. Nikkila et al., 2007; D. Thompson, S. Duedal, J. Kirner et al., 2005; S. Seal, D. Thompson, A. Renwick, 2006; K. Savitsky, A. Bar-Shira, S. Gilad et al., 1995; С.П. Коваленко, 2014 S.P. Kovalenko, 2014
<i>CHEK2/ATM/BRIP/PLB</i>	6	Рак толстой кишки, предстательной железы, щитовидной железы, почек Colon, prostate, thyroid, kidney cancer	K. Savitsky, A. Bar-Shira, S. Gilad et al., 1995
<i>GWAS SNPs</i>	14	В-клеточная неходжкинская лимфома, рак сердца, желудка, хроническая миелоидная лейкемия, рак кожи (кроме меланомы), кишечника, нейроэндокринные опухоли, рак предстательной железы B-cell non-Hodgkin lymphoma, cancer of the heart, gastric cancer, chronic myeloid leukemia, skin cancer (except melanoma), intestine cancer, neuroendocrine tumors, prostate cancer	L. Gang, H. Jing, H. Guohong, 2017; К.А. Гришина, Т.А. Музаффарова, В.А. Хайленко, А.В. Карпукхин, 2016 K.A. Grishina, T.A. Muzaffarova, V.A. Khaylenko, A.V. Karpukhin, 2016
Другие Others	18*	—	J.S. Reis-Filho, L. Pusztai, 2011; С.А. Лаптиев, М.А. Корженевская, Е.Н. Имянитов, 2017 S.A. Laptiev, M.A. Korzhenevskaya, E.N. Imyaninov, 2017

*По данным исследования *Illumina Collaborative Oncological Gene-Environment Study (iCOGS)*. Примерно такова в настоящее время доля пока не выявленных SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) — полиморфизмов единичных генов, которые вместе с другими мутациями модифицируют риск предрасположенности к тому или иному типу злокачественных новообразований.
*Based on the *Illumina Collaborative Oncological Gene-Environment Study (iCOGS)*. Approximately this is the currently proportion of unidentified SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) — polymorphisms of single genes that, together with other mutations, modify the risk of susceptibility to a particular type of malignant neoplasm.

Биомаркеры наследственного рака молочной железы

Исследования показывают, что, несмотря на одинаковые условия жизни и окружающей среды, у некоторых женщин РМЖ встречается намного чаще, чем у других [5]. В начале 1990 годов были определены 2 основных гена-супрессора: *BRCA1* (Breast Related Cancer Antigen 1 – связанный с молочной железой раковый антиген 1) и *BRCA2* (Breast Related Cancer Antigen 2 – связанный с молочной железой раковый антиген 2) [6], потеря функции которых в гетерозиготных герминативных мутациях сопряжена с высоким риском развития РМЖ (>80 %, по данным некоторых авторов) [7].

Несмотря на функциональные различия, как *BRCA1*, так и *BRCA2* в основном участвуют в репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем гомологической рекомбинации [8]. При дефектах в данных генах в клетках нарушается этот самый процесс гомологической рекомбинации, и в результате появляются негомологические ошибочные стыки в двойной цепочке ДНК, что, в свою очередь, приводит к генетической нестабильности и мутациям [9].

Некоторые авторы указывают на то, что при мутациях в гене *BRCA1* РМЖ обычно бывает базального или тройного отрицательного фенотипа, а при мутациях *BRCA2* – обычно люминального фенотипа [10]. И все же мутации в обоих генах часто приводят к развитию опухолей с гиперчувствительностью к определенным типам лекарств, таких как, например, платиновые препараты или олапариб, которые блокируют процесс репликации ДНК [11]. Более того, наличие мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* влияет на заболеваемость раком яичников, а также на развитие рака других локализаций [12, 13].

Аналогично генам *BRCA1* и *BRCA2* мутации в генах *TP53* (Transcription Protein 53 – транскрипционный белок 53) также (с высокой пенетрацией) влияют на риск развития РМЖ. Пациентки с герминативными мутациями *TP53* могут страдать от таких заболеваний, как синдром Ли–Фраумени, который является «мультираковым синдромом» [14]. Более того, исследователями были выявлены другие мутации в генах-супрессорах, таких как *CDH1* (Cadherin 1 – кадгерин 1) [15], *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homolog – аналог фосфатазы и тензина) [16] и *STK11* (Serine/Threonine Kinase 11 – серин/треонин киназа 11) [17], которые также повышают риск развития РМЖ.

Помимо генов с высокой пенетрацией, на риск развития РМЖ влияют также гены со средней и низкой пенетрацией. При исследованиях биологических механизмов, связанных с генами *BRCA1* и *BRCA2*, были выявлены несколько генов с низкой пенетрацией, включая *PALB2* [18], *ATM* [19], *BRIP1* [20] и *CHEK2* [21]. Аббревиатура *PALB2* означает «partner and localizer of *BRCA2*» – «партнер и локализатор *BRCA2*». Этот ген

ответственен за локализацию и стабильность *BRCA2*, и его дисфункция влияет на восстановление двойной цепочки ДНК [18]. *ATM* является «checkpoint-киназой», ответственной за чтение и восстановление перерывов в двойной цепочке ДНК [19]. *BRIP1* (*BRCA* Interacting Protein 1) является партнером *BRCA1* [20], в то время как *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) может фосфорилировать *p53* и *BRCA1* для регулирования их активности [22]. По сравнению с мутациями в *BRCA1/BRCA2*, мутации в этих генах повышают риск развития РМЖ в 2–3 раза [23].

Краткая информация касательно принципиальных генов, мутации которых могут привести к развитию наследственного РМЖ, резюмирована в таблице.

В любом случае доказательная база свидетельствует о том, что гены с высокой и средней пенетрацией ответственны только за очень малую долю случаев РМЖ. Следовательно, логичнее предположить, что в большинстве случаев в патогенез вовлечены несколько генов и их различные комбинации.

Биомаркеры молекулярных подтипов рака молочной железы

Рак молочной железы в настоящее время может классифицироваться на следующие молекулярные подтипы: люминальный А подтип, люминальный В, подтип с гиперэкспрессией *HER2*, базальный и нормальный подтипы [24]. Чуть позже были открыты другие подтипы, такие как подтип с низким содержанием клаудина и молекулярно-апокринный тип. Эти подтипы связаны с различными нарушениями на молекулярном уровне, различной клинической картиной и различным ответом на проведенное лечение. Следовательно, гены молекулярных подтипов РМЖ могут служить в качестве биомаркеров и помочь при составлении алгоритма лечения и прогнозировании течения заболевания. Люминальный А и люминальный В подтипы РМЖ отличаются механизмами пролиферации и патологическими путями регуляции гормонального баланса [25]. Опухоли люминального А подтипа имеют высокую экспрессию генов, ответственных за гормональную регуляцию, таких как гены прогестероновых рецепторов и *FOXA1* (Forkhead Box Protein A1), в то время как у опухолей люминального В подтипа имеется тенденция к обратному регулированию генов *MKI67* (Marker of Proliferation Ki-67), *FGFR1* (Fibroblast Growth Factor Receptor 1 – рецептор фактора роста фибробластов 1) [26] и *AURKA* (Aurora Kinase A) [27]. У пациенток с РМЖ люминального В подтипа хуже показатели отдаленных результатов лечения и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, имеющими люминальный А подтип. Однако опухоли люминального В подтипа более чувствительны к химиотерапевтическим агентам, таким как антрациклины и таксаны [28].

Подтип с гиперэкспрессией HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2) характеризуется генетической амплификацией – высокой экспрессией HER2 и положительной регуляцией генов, связанных с пролиферацией, таких как *GRB7* (Growth Factor Receptor Bound Protein 7 – белок, связанный с фактором роста 7). Этот подтип РМЖ связан с наибольшим количеством мутаций в геноме [29]. У пациенток с данным подтипом РМЖ эффективнее проведение анти-HER2-таргетной терапии, такой как, например, применение моноклональных антител (трастузумаб) или ингибиторов тирозинкиназы (лапатиниб).

Базальный подтип РМЖ характеризуется высокой экспрессией кератинов – маркеров, которые часто проявляются в базальном слое кожи, а также генов, связанных с клеточной пролиферацией.

Большинство опухолей базального подтипа являются эстроген-рецептор-, прогестерон-рецептор- и HER2-отрицательными, и потому они также называются трижды отрицательным РМЖ. У пациенток с трижды отрицательным РМЖ обычно неэффективно проведение эндокринной или таргетной терапии, и единственным методом лечения остается химиотерапия. Более того, даже после химиотерапии у пациенток с трижды отрицательным РМЖ хуже результаты лечения, чем при других подтипах [30].

Последние исследования показывают, что опухоли базального типа на самом деле имеют достаточно сложную структуру и являются гетерогенными. Эта подгруппа, в свою очередь, может быть разделена на многочисленные подтипы с отдаленными клиническими характеристиками. Например, в некоторых случаях при наличии опухолей с трижды отрицательным фенотипом эффективно проведение анти-EGFR-терапии [29].

Подтип РМЖ с низким содержанием клаудина характеризуется высокой экспрессией мезенхимальных маркеров и самой низкой дифференцировкой среди всех подтипов. В опухолях этого подтипа отмечается низкий уровень экспрессии генов, ответственных за сильные клеточные связи, таких как *Claudin 3* (клаудин 3) и *E-cadherin* (Е-кадгерин). Самое сложное в лечении РМЖ с низким содержанием клаудина то, что он не чувствителен ни к гормональной терапии, ни к химиотерапии [31].

При всех подтипах РМЖ оценка указанных биомаркеров при помощи таких анализов, как FISH (Fluorescence In Situ Hybridization – флуоресцентная внутритканевая гибридизация), определение копий ДНК, иммуноокрашивание гормональных рецепторов, а также определение маркера пролиферации MKI67 и транскрипционный анализ других генов, очень полезны для определения подтипа опухоли, прогноза и стратегии лечения. С целью улучшения таргетной терапии необходимо проведение дальнейших

исследований для выявления гетерогенных вариантов внутри каждого подтипа РМЖ.

Прогностические биомаркеры рака молочной железы

Молекулярные биомаркеры обычно связаны с характеристиками опухолевых клеток, в связи с чем более перспективны, чем обычные анатомические или гистологические маркеры, при прогнозировании прогрессирования заболевания.

В настоящее время исследование прогностических биомаркеров является приоритетным направлением в онкологии, поскольку именно они позволяют разработать план персонализированного лечения в каждом конкретном случае.

С целью прогнозирования прогрессирования РМЖ чаще всего применяются одно- или мультигенные панели. Из одногенных панелей наиболее известны uPA (Urokinase-Type Plasminogen Activator – активатор плазминогена типа урокиназы) и PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1 – ингибитор 1 активатора плазминогена), которые основываются на определении уровней протеинов при помощи теста ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ферментный иммуносорбентный анализ). Низкие уровни данных протеинов связаны с низким риском рецидивирования. Более того, высокая экспрессия таких пролиферативных генов, как гены Ki-67, циклина D, циклина E, p27 и p21, измеренная при помощи иммуногистохимического анализа или количественного анализа ДНК в S-фазе путем проточной цитометрии, обладает прогностическими и предиктивными характеристиками, потому что неконтролируемая пролиферация является одной из характерных черт процесса канцерогенеза [32].

Поскольку опухолевые клетки чрезвычайно гетерогенны и одного биомаркера недостаточно для точного определения прогноза РМЖ, в данном аспекте эффективнее всего мультигенные сигнатуры.

Самой известной среди мультигенных сигнатур является Oncotype DX, основанная на 21 гене, 16 из которых связаны с РМЖ (гены Ki-67, CCNB1, MMP11, HER2, BCL2, эстрогеновых рецепторов), а остальные 5 генов проверочные. Данная сигнатура рекомендована к применению у пациенток с ранней стадией РМЖ.

Oncotype DX применяется в США и Европе начиная с 2004 г. Однако первой сигнатурой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве первого мультипараметрического теста для прогнозирования риска рецидивирования при РМЖ, является MammaPrint. Это мультигенная панель, включающая 70 генов, ответственных за пролиферацию, метастазирование, ангиогенез и стромальную целостность; принцип ее работы основан на экспрессии РНК. MammaPrint помогает выявить группы пациенток с худшим и лучшим прогнозом.

Следующей панелью является Роттердамская сигнатура на основании 76 генов, которая не только включает функции других сигнатур (Oncotype DX и MammaPrint), но и позволяет прогнозировать риск развития отдаленных метастазов в течение 5 лет у больных без поражения лимфатических узлов [33].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ведутся интенсивные исследования на предмет изучения биомаркеров

для ранней диагностики, прогнозирования эффективности лечения и возможности прогрессирования РМЖ. Уже многие биомаркеры доказали свою эффективность в клинической практике, но еще большее количество пока на этапе исследований.

С клинической точки зрения наиболее важна разработка стандартных рабочих протоколов с точной и воспроизводимой информацией о роли биомаркеров и с рекомендациями применения в конкретных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2016;388(10053):1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Hinesrosra M.C., Dickersin K., Klein P. et al. Shaping the future of biomarker research in breast cancer to ensure clinical relevance. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):309–15. DOI: 10.1038/nrc2113.
3. Gang L., Jing H., Guohong H. Biomarker studies in early detection and prognosis of breast cancer. *АЕМВ* 2017;1026:27–39. DOI: 10.1007/978-981-10-6020-5_2.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. *Маммология* 2005;(1):65–9. [Gershtein E.S., Kushlinskiy N.E. Breast Cancer biological markers: methodological aspects and clinical recommendations. *Mammologiya = Mammology*; (1):65–9. (In Russ.)].
5. Lynch H.T., Krush A.J. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133(4):644–8. DOI: 10.1097/00006254-197203000-00014.
6. Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684–89. DOI: 10.1126/science.2270482.
7. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89. DOI: 10.1086/301749.
8. Lord C.J., Ashworth A. *BRCA*ness revisited. *Nat Rev Cancer* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21.
9. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of “*BRCA*ness” in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):814–9. DOI: 10.1038/nrc1457.
10. Prakash R., Zhang Y., Feng W., Jasin M. Homologous recombination and human health: the roles of *BRCA1*, *BRCA2*, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:4. DOI: 10.1101/cshperspect.a016600.
11. Гулян И.С., Чернышева Н.Ю., Стенкова А.М. и др. Рак молочной железы: риск-ассоциированные мутации гена *BRCA1* для скрининга жителей Приморья. *Томский медицинский журнал* 2018;(1):44–7. [Gulyan I.S., Chernysheva N.Yu., Stenkova A.M. et al. Breast cancer: risk-associated mutations of *BRCA* gene in the habitants of Primorsky region. *Tomskiy meditsinskiy zhurnal = Tomsk Medical Journal* 2018;1:44–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47.
12. Зикиряходжаев А.Д., Фролова М.А., Рассказова Е.А., Глазкова Е.В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;13(2):20–6. [Zikiryakhodzaev A.D., Frolova M.A., Rasskazova E.A., Glazkova E.V. Treatment of triple negative subtype of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2017;13(2):20–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26.
13. Анохина Е.Н. Полиморфизмы генов про- и противовоспалительных цитокинов, мутации генов *BRCA1/2* при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Майкоп, 2015. 25 с. [Anokhina E.N. Polymorphism of the pro- and anti-inflammatory cytokines, mutations in the genes *BRCA1/2* in cancers of female reproductive system. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Maykop, 2015. 25p. (In Russ.)].
14. Бит-Сава Е.М. Молекулярно-биологическое обоснование лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014. 48 с. [Bit-Sava E.M. Molecular-genetic basis of the treatment of *BRCA1/CHEK2/BLM* associated and sporadic breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2014. 48 p. (In Russ.)].
15. Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y. et al. Multiple primary cancers in families with li Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):606–11. DOI: 10.5301/jbm.5000227.
16. Kaurah P., MacMillan A., Boyd N. et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/jama.297.21.2360.
17. Marsh D.J., Kum J.B., Lunetta K.L. et al. *PTEN* mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8(8):1461–72. DOI: 10.1093/hmg/8.8.1461.
18. Thompson D., Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004;9(3):221–36. DOI: 10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b.
19. Erkkö H., Xia B., Nikkila J. et al. A recurrent mutation in *PALB2* in Finnish cancer families. *Nature* 2007;446(7133):316–9.
20. Thompson D., Duodal S., Kirner J. et al. Cancer risks and mortality in heterozygous *ATM* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):813–22. DOI: 10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b.
21. Seal S., Thompson D., Renwick A. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38(11):1239–41. DOI: 10.1038/ng1902.
22. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268(5218):1749–53. DOI: 10.1126/science.7792600.

23. Коваленко С.П. Наследственные и соматические мутации как молекулярные маркеры для диагностики и лечения рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2014. 35 с. [Kovalenko S.P. Hereditary and somatic mutations as molecular markers for the diagnostics and treatment of breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of biological sciences. Novosibirsk, 2014. 35 p. (In Russ.)].
24. Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А., Карпукhin А.В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3): 36–42 [Grishina K.A., Muzaffarova T.A., Khaylenko V.A., Karpukhin A.V. Molecular-genetic markers of the breast cancer. Opuholi zhenskoj reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2016;12(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42.
25. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический “портрет” рака молочной железы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2017;24(2):12–22. [Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Imyanitov E.N. The molecular-genetic “portrait” of breast cancer. Uchenye zapiske SPBGMU im. I.P. Pavlova = Scientific Notes of Saint-Petersburg Medical University 201724(2):12–22. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.
26. Reis-Filho J.S., Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011;378(9805):1812–23. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61539-0.
27. Caldas C., Aparicio S.A. The molecular outlook. *Nature* 2002;415:484–5. DOI: 10.1038/415484a.
28. Lonning P.E. Poor-prognosis estrogen receptor positive disease: present and future clinical solutions. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4(3):127–37. DOI: 10.1177/1758834012439338.
29. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(20):1938–48. DOI: 10.1056/NEJMra1001389.
30. Генс Г.П., Моисеева Н.И., Овсий О.Г. Проблемы индивидуализации лекарственного лечения у больных раком молочной железы. Вестник РНЦРР 2014;(1):4. [Gens G., Moiseeva N.I., Ovsy O.G. The problems of individualization of medical treatment in breast cancer patients. *Vestnik RNCRR* 2014;(1):4. (In Russ.)].
31. Sabatier R., Finetti P., Guille A. Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer* 2014;13:228. DOI: 10.1371/journal.pone.0168669.
32. Harris L., Fritsche H., Mennel R. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287–312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
33. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2464–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1269.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: разработка дизайна обзора, редактирование текста рукописи, научная консультация;
А.С. Ванесян: разработка дизайна обзора, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
Д.Р. Хузина, В.В. Зайцева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: development of the review design, article editing, scientific consultation;
A.S. Vanesyan: development of the review design, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
D.R. Khuzina, V.V. Zaitseva: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ванесян / A.S. Vanesyan: <https://orcid.org/0000-0002-2347-3535>
Д.Р. Хузина / D.R. Khuzina: <https://orcid.org/0000-0002-0993-0138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.12.2020. Принята к публикации: 24.12.2020.

Article submitted: 02.12.2020. Accepted for publication: 24.12.2020.

Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы)

Ю.С. Круминь¹, В.А. Хайленко^{1, 2}, Н.А. Козлов², Г.Ю. Черемис², А.В. Петровский^{2, 3}, Д.В. Хайленко^{1, 2},
Е.В. Артамонова², Е.И. Коваленко²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Юлия Сергеевна Круминь krumin.iulia@yandex.ru

В статье проанализированы данные мировой литературы за период с 2005 по 2020 г., посвященные оценке взаимосвязи изменчивости иммуногистохимической экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, белка HER2/neu и индекса Ki-67 в инвазивном раке молочной железы с течением заболевания и ответом на проводимое лекарственное лечение.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, Ki-67, HER2/neu, суррогатные подтипы

Для цитирования: Круминь Ю.С., Хайленко В.А., Козлов Н.А. и др. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):41–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-41-45



Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review)

Yu.S. Krumin¹, V.A. Khaylenko^{1, 2}, N.A. Kozlov², G. Yu. Cheremis², A.V. Petrovsky^{2, 3}, D.V. Khaylenko^{1, 2},
E.V. Artamonova², E.I. Kovalenko²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

The article analyzes data from the world literature for the period from 2005 to 2020 on the relationship between the variability of immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors, HER2/neu protein and the index of proliferative activity in invasive breast cancer with the course of the disease and the response to medication.

Key words: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67, HER2/neu, surrogate subtypes

For citation: Krumin Yu.S., Khaylenko V.A., Kozlov N.A. et al. Clinical significance of changes in the expression level of markers of surrogate breast cancer subtypes in recurrent and metastatic foci (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):41–5. (In Russ.).

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женского населения. Распространенность этой патологии варьирует в разных странах, занимая весомую долю в общей структуре злокачественных новообразований.

Ежегодно регистрируется свыше 1,2 млн новых случаев заболевания РМЖ у женщин в мире. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и совершенствовании методов лечения, смертность от РМЖ все еще остается высокой и составляет 11,6 % в структуре мировой смертности от всех злокачественных опухолей [1].

Для РМЖ, как и для большинства злокачественных новообразований, характерна генетическая неоднородность опухоли (внутриопухолевая гетерогенность), лежащая в основе различной способности отдельных групп опухолевых клеток (опухолевых субклонов) к инвазии, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости. Известно, что лекарственная чувствительность и устойчивость РМЖ возникают в результате избирательной восприимчивости клеток опухоли к химио- и гормональному лечению вследствие высокого внутриопухолевого разнообразия.

На протяжении последних 15 лет оценка течения и прогноза заболевания, а также выбор схемы лекарственного лечения РМЖ основываются на биологическом (генетическом) типировании опухоли. Однако ввиду высокой стоимости генетического тестирования в практической онкологии типирование РМЖ было заменено на суррогатную (иммуногистохимическую) модель [2].

Несмотря на то, что широкое внедрение иммуногистохимического типирования РМЖ значительно повысило точность выбора и эффективность лекарственной терапии, а также показатели выживаемости, данное заболевание все еще является лидирующей онкологической патологией.

Суррогатное типирование РМЖ на протяжении длительного периода проводилось однократно на материале трепанобиопсии, однако в последние несколько лет все чаще в клинической практике стало встречаться повторное определение суррогатного подтипа первичной опухоли уже и на операционном материале. Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменных молекулярно-биологических параметрах РМЖ на протяжении всего периода течения заболевания, результаты многочисленных исследований говорят об обратном.

Показано, что в отсутствие неоадъювантного лечения частота расхождения уровней экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptors, ER), рецепторов прогестерона (progesterone receptors, PR) и HER2/neu в РМЖ при парном сравнении трепанобиопсии и операционного материала довольно мала, составляя 1,8; 15,0 и 1,2 % соответственно [3, 4]. Однако сравнительный анализ парных случаев «трепанобиопсия – операция» у 526 больных РМЖ без неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) и 190 больных после НАХТ, проведенный S. Robertson и соавт., показал расхождение HER2-статуса опухоли у 24,6 % пациенток в группе без НАХТ и 23,3 % пациенток в группе с НАХТ. У 37,8 % больных в группе без НАХТ при повторном тестировании операционного материала была отмечена конверсия люминального А подтипа опухоли в люминальный В [5].

Похожие результаты конверсии люминального А подтипа в люминальный В или HER2-амплифицированный подтип при повторном тестировании опухоли были выявлены и другими исследователями в 14 и 55 % случаев соответственно [6].

Принимая во внимание тот факт, что иммуногистохимическое исследование является методикой суррогатного типирования РМЖ, особый интерес представляет анализ соответствия профиля экспрессии генов в метастатических и рецидивных очагах по сравнению с первичной опухолью.

Исследования последних лет показали высокий уровень дискордантности между первичной опухолью и метастатическим очагом (25–30 % случаев), не в последнюю очередь связанной с клональной экспансией клеток РМЖ с наиболее выраженным метастатическим потенциалом [7]. По данным различных авторов, частота конверсии ER-положительной первичной опухоли в ER-отрицательный метастаз РМЖ достигает 12–29 % случаев, а частота конверсии ER-отрицательного первичного РМЖ в ER-положительный метастаз – 8–33 % [8, 9].

Стоит отметить, что определение уровня экспрессии ER и PR в опухолевом очаге прежде всего касается оценки прогноза заболевания и назначения лекарственной терапии.

Несмотря на общепризнанную роль уровня экспрессии ER в опухоли как предиктора лекарственного ответа, тестирование экспрессии уровня PR в инвазивном раке остается не менее важным [10]. Известно, что низкий (<20 %) или отрицательный PR-статус опухоли ассоциирован с менее благоприятным прогнозом заболевания [10, 11]. Кроме того, среди всех случаев ER-положительного РМЖ особняком стоит малочисленная группа опухолей (2–3 % случаев) с низким уровнем экспрессии ER – в пределах 1–10 %, вызывающая немалые трудности при лечении подобных новообразований ввиду недостаточности данных о клинической эффективности гормональной терапии [11–13].

Другим важным фактом необходимо отметить, что частота конверсии HER2-отрицательной первичной опухоли в HER2-положительную при локальном рецидиве составила 13,3 %, а частота конверсии HER2-отрицательного статуса первичной опухоли в HER2-положительный в отдаленных метастазах – 17,1 % (Santinelli, 2008); частота конверсии HER2-положительного статуса первичной опухоли в HER2-отрицательный статус в метастазах равнялась 4,9–23,6 %, а частота обратной конверсии составила 9,8–13,3 % случаев [14, 15].

В 2017 г. E. Lower и соавт. проанализировали различия показателей рецепторного статуса между первичными и рецидивными очагами РМЖ [16]. Примечательно, что различия в рецепторном статусе между первичным очагом и первым рецидивом РМЖ составляли по статусу ER 15,8 %, по статусу PR – 33,7 %, по статусу HER2 – 14,3 %, тогда как при повторном прогрессировании вторая рецидивная опухоль была дискордантна по отношению к первичной карциноме уже в 28 % случаев (экспрессия ER), 41 % (экспрессия

PR) и 20 % (экспрессия HER2). Учитывая вышеизложенные данные, важно отметить, что биологический подтип опухоли меняется не только при первом рецидиве, но и при последующем прогрессировании заболевания, при этом формируется наиболее устойчивый к лекарственному лечению клон клеток, что не может не влиять на выживаемость больных РМЖ, это подтверждено рядом исследований [17].

В 2017 г. G. Erdem и соавт. был проведен иммуногистохимический анализ биопсий рецидивов РМЖ у 549 пациенток [17, 18]. Учитывая высокий уровень дискордантности между первичной и рецидивной опухолью по экспрессии ER, PR и HER2 (27,2; 38,6 и 14,4 % соответственно), следует обратить внимание на то, что утрата гормонположительного статуса в рецидивном очаге приводила к ухудшению показателей выживаемости.

В противоположность этому выявление гормонположительного рецидива при первичной гормонотрицательной карциноме увеличивало не только пострецидивную выживаемость (с 31 до 56 мес), но и общую выживаемость (с 57 до 119 мес; $p = 0,0001$). Аналогичные данные были представлены при анализе экспрессии HER2: утрата HER2-положительного статуса рецидивной опухолью приводила к сокращению выживаемости после развития рецидива (с 60 до 26 мес) и общей выживаемости (с 111 до 60 мес; $p = 0,009$) [17, 18].

В целом, в ходе ретро- и проспективных исследований на протяжении последних десятилетий было показано, что диапазон частоты расхождения ER-, PR- и HER2-статуса первичной опухоли и метастатического очага РМЖ составляет 3,2–54,0; 14,3–43,0 и 0–33 % соответственно [19–22].

В 2017 г. J.M. Sejalvo и соавт. в своем исследовании 123 парных случаев «опухоль – метастаз» обнаружили значимые различия в группах люминального А (39 и 26 %) и HER2-положительного (11,4 % и 22 %) РМЖ. Так, в 40,4 и 14,9 % случаев люминального А рака профиль экспрессии генов в метастазах изменился настолько, что стал соответствовать люминальному В и HER2-положительному подтипам соответственно. Авторам не удалось обнаружить достоверных различий в выживаемости больных после конверсии генетического подтипа, однако была выявлена корреляция между более агрессивным течением заболевания и более длительным безрецидивным периодом [23].

Известно, что клиническая эффективность лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях молочных желез (частота полных и частичных регрессий) находится в пределах 50–70 %, однако лечебный патоморфоз сильно различается в группах РМЖ разных суррогатных подтипов [24–26].

Так, полная морфологическая регрессия встречается в 31,1 % случаев трижды негативного РМЖ, в 28,5 % случаев HER2-положительного РМЖ (для фенотипа HER2+/ER+/PR± она равна 18,7 %, а для фенотипа

HER2+/ER–/PR– составляет 38,9 %) и только в 8,2–8,7 % случаев карцином люминальных А и В подтипов без амплификации HER2 [25]. В результате исследований А.Е. Ring и соавт., а также V. Guarneri и соавт. было показано, что ER-отрицательные опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем ER-положительные [27, 28]. Следует отметить, что представленные в мировой литературе данные стали причиной изменения схемы системной терапии больных РМЖ.

Однако что касается индекса пролиферации (Ki-67) инвазивного РМЖ, то данный параметр играет двоякую роль в прогнозировании ответа опухоли на лекарственное лечение. В первую очередь это маркер ответа опухоли на неoadьювантную терапию, демонстрирующий связь с частотой и выраженностью лечебного патоморфоза опухоли. В частности, перед началом системного лечения для люминального А подтипа РМЖ низкий индекс пролиферации ассоциирован с благоприятным прогнозом, тогда как для люминального В или нелюминальных подтипов РМЖ высокая пролиферативная активность перед началом НАХТ напрямую коррелирует с частотой выявления полного патоморфоза и лучшей выживаемостью [29, 30]. Исключением из нелюминальной группы служит тройной негативный РМЖ, с одной стороны, демонстрирующий при высоком индексе Ki-67 высокую частоту полного патоморфоза, с другой – парадоксально низкую выживаемость [31]. По мнению экспертов, менее ясным остается второй аспект прогностической ценности и связи с выживаемостью индекса Ki-67 после неoadьювантной терапии, когда он выступает в качестве фармакодинамического маркера [32].

Стоит отметить, что терапевтическое воздействие выступает в роли не только уничтожающего фактора чувствительных опухолевых субклонов, но и направляющего фактора эволюции опухоли, выполняя функцию селективного отбора для наиболее агрессивных химиорезистентных клеток. Результатом проведенных в последние годы исследований явилось изменение в 2018 г. рекомендаций ASCO/CAP по интерпретации результатов тестирования HER2-статуса РМЖ при наличии синхронных метастазов в регионарных лимфатических узлах, рецидивных очагах и метастатических отдаленных метастазах, а также остаточной опухоли после проведенного неoadьювантного лекарственного лечения [33, 34].

Исследования показывают, что проведение НАХТ значительно меняет уровень экспрессии ER в остаточной или метастатической опухоли у каждой 3-й (34,3 %) пациентки, а уровень экспрессии HER2 – у каждой 7-й (14,5 %) пациентки [10].

Учитывая вышеизложенное, следует заметить, что актуальность гистологической верификации опухолевого очага при прогрессировании РМЖ не вызывает сомнений, поскольку позволяет не только

подтвердить сам факт прогрессирования заболевания, но и выполнить повторное иммуногистохимическое типирование для определения суррогатного подтипа рецидивной или метастатической опухоли для использования наиболее эффективных режимов лекарственной терапии. Немногочисленные проспективные исследования показали, что изменение рецепторного статуса метастазов РМЖ привело к изменению схемы системной терапии у 15,9–18,8 % больных, в том числе к отмене трастузумаба при отрицательной конверсии HER2-статуса опухоли в метастазе [35].

Необходимо учитывать, что неоднородность клеточного состава и значительное клональное разнообразие в пределах одного опухолевого очага существенно осложняют терапию злокачественных новообразований.

Высокая гетерогенность опухолевого микроокружения, безусловно, препятствует успешной доставке лекарственных препаратов, а изначально присутствующие различные популяции опухолевых клеток

обладают индивидуальной чувствительностью к системной терапии.

В российской популяции отсутствуют данные о дискордантности между первичной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами, локальными рецидивами, а также не проводились исследования эффективности лекарственного лечения у больных РМЖ в зависимости от внутриопухолевой молекулярной гетерогенности, проявляющейся в том числе и в различном рецепторном статусе клеток.

Все вышесказанное указывает на необходимость анализа изменений молекулярно-биологических характеристик в рецидивных и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения у больных РМЖ с использованием суррогатных биомаркеров, что, с одной стороны, позволит оптимизировать, а с другой – индивидуализировать терапию, способствуя успешному лечению и повышению выживаемости пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global health observatory: the data repository. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <http://www.who.int/gho/database/en>.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286–98. DOI: 10.1038/nrg2005.
- Zellmer V.R., Zhang S. Evolving concepts of tumor heterogeneity. *Cell Biosci* 2014;5(69):1–8.
- Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
- Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. et al. Ki-67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(2):363–71. DOI: 10.1007/s10549-016-3817-9.
- Navin N.E., Hicks J. Tracing the tumor lineage. *Mol Oncol* 2011;4(3):267–83.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2008;24(7):1037–44.
- Lower E.E., Glass E., Blau R. et al. HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:301–6. DOI: 10.1007/s10549-008-9931-6.
- Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020. DOI: 10.5858/arpa.2019-0904-SA.
- Colomer R., Aranda-López I., Albanell J. et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* 2018;20(7):815–26. DOI: 10.1007/s12094-017-1800-5.
- Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533–46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
- Balic M., Thomssen C., Würstlin R. et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 2019;14(2):103–10.
- Guarneri V., Piacentini F., Ficarra G. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;20:1193–8.
- Lower E.E., Glass E., Blau R., Harman S. HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):301–6.
- Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:515–20. DOI: 10.2147/BCTT.S137709.
- Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии* 2018;(6):62–7. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. The role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2018;(6):62–7. (In Russ.)].
- Erdem G.U., Altundag K., Ozdemir N.Y. et al. Comparative study of receptor discordance between primary and corresponding metastatic lesions in breast cancer. *J BUON* 2017;22(2):365–76.
- Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A. et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(1):65–70.
- Li F.Y., Wu S.G., Zhou J. et al. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2014;9(2):87264.
- Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis

- of patients with luminal B breast cancer. *Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
22. Amir E., Miller N., Geddie W. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:587–92. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5232.
 23. Cejalvo J.M., Martinez de Dueñas E., Galván P. et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(9):2213–21.
 24. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G. et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3342–54. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.023.
 25. Yang Y., Im S., Keam B. et al. Prognostic impact of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer patients: breast cancer subtype analyses. *BMC Cancer* 2016;16(515):1–10. DOI: 10.1186/s12885-016-2500-1.
 26. Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1037–44.
 27. Ring A.E., Smith I.E., Ashley S. et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(12):2012–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602235.
 28. Tökés T., Tökés A.M., Szentmártoni G. et al. Prognostic and clinicopathological correlations of cell cycle marker expressions before and after the primary systemic therapy of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2019;26(3):1499–510. DOI: 10.1007/s12253-019-00726-w.
 29. Bonacho T., Rodrigues F., Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem* 2020;95(2):71–91.
 30. Zenzola V., Cabezas-Quintario M.A., Arguelles M. et al. Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2018;20(11):1448–54. DOI: 10.1007/s12094-018-1877-5.
 31. Robertson S., Rönnlund C., de Boniface J., Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):795–805. DOI: 10.1007/s10549-018-05119-2.
 32. Denkert C., Wienert S., Poterie A. et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Modern Pathol* 2016;29(10):1155.
 33. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2601–8.
 34. American Society of Clinical Oncology (ASCO): Tumor Marker Tests (2018, June 15). Retrieved October 18, 2018. Available at: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/tumor-marker-tests>.
 35. Amir E., Clemons M., Purdie C.A. et al. Tissue confirmation of disease recurrence in 9 breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):708–14. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.11.006.

Вклад авторов

Ю.С. Круминь: написание текста рукописи, сбор и анализ материала;
В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, В.А. Петровский, Д.В. Хайленко: редактирование текста рукописи;
Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко: консультация по имеющимся данным по лекарственной терапии, применяемой у больных раком молочной железы.

Authors' contributions

Yu.S. Krumin: article writing, collecting and analyzing the material;
V.A. Khaylenko, N.A. Kozlov, G.Yu. Cheremis, V.A. Petrovskyy, D.V. Khaylenko: article editing;
E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko: consultation on the available literature data on drug therapy used in breast cancer patients.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Круминь / Yu.S. Krumin: <https://orcid.org/0000-0003-4453-6205>
Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, О.П. Близиуков, Т.В. Шерстнева,
И.А. Лазукина, Л.Б. Канахина

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алена Анатольевна Калинина-Масри kalinina-masri@yandex.ru

Введение. В настоящее время существует несколько форм рака молочной железы (РМЖ): узловая, диффузная, представленная отечно-инфильтративной, маститоподобной формой, а также рак Педжета. Особой же формой РМЖ является скрытая, или оккультная форма. С учетом проведенного анализа методов диагностики и лечения оккультного РМЖ важным является то, что данная форма заболевания выявляется уже на поздних стадиях. Она включает в себя подмышечную лимфаденопатию и гистологически представляется метастатическим поражением лимфатических узлов от неопределяемого инвазивного РМЖ. **Материалы и методы.** Нами был проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы и описаны 2 клинических примера с подлинной документацией по результатам проведенного обследования и лечения. В статье подробно описаны схемы проведенного лекарственного лечения и результаты морфологического исследования операционного материала.

Результаты. Учитывая сложность диагностического этапа, клиническую форму течения заболеваний, описанные клинические примеры можно отнести именно к оккультной форме РМЖ. Важным и определяющим фактором в лечении является диагностический этап с применением всех возможных методов, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, магнитно-резонансную томографию молочных желез и трепанобиопсию регионарных лимфатических узлов с последующим определением молекулярно-биологического подтипа опухоли.

Выводы. Представленные данные подтверждают всеобщее утверждение об уникальности данного заболевания, которое требует более детального и мультидисциплинарного подхода на этапе диагностики и определения тактики лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, оккультный рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, магнитно-резонансная томография молочных желез

Для цитирования: Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):46–53.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-46-53



Occult breast cancer. Literature review and case series

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri, O.P. Bliznyukov, T.V. Sherstneva, I.A. Lazukina, L.B. Kanakhina

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Background. Currently, there are several forms of breast cancer (BC): nodular, diffuse, edematous-infiltrative, mastitis-like form, as well as Paget's cancer. A special form of BC is the hidden or occult form. Taking into account the analysis of methods for the diagnosis and treatment of occult BC, it is important that this form of the disease is detected at a later stage. It includes axillary lymphadenopathy and histologically appears to be a metastatic lesion of the lymph nodes from undetectable invasive BC.

Materials and methods. We conducted a thorough analysis of domestic and foreign literature and described two clinical examples with authentic documentation of the results of the examination and treatment. The article describes in detail the schemes of drug treatment and descriptions of the results of morphological examination of the surgical material.

Results. Given the complexity of the diagnostic stage, the clinical form of the course of diseases, the described clinical examples can be attributed specifically to the occult form of BC. An important and determining factor in treatment is the diagnostic stage using all possible methods, including positron emission tomography—computed tomography, breast magnetic resonance imaging and trepan-biopsy of regional lymph nodes, followed by the determination of the molecular biological subtype of the tumor.

Conclusions. In this article, the presented data confirm the general statement about the uniqueness of this disease, which requires a more detailed and multidisciplinary approach at the stage of diagnosis and determination of treatment tactics.

Key words: breast cancer, occult breast cancer, immunohistochemical analysis, breast magnetic resonance imaging

For citation: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Occult breast cancer. Literature review and case series. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):46–53. (In Russ.).

Оккультный рак молочной железы (лат. occultus — таинственный) (ОРМЖ) классифицируется как карцинома неизвестного первичного происхождения, несмотря на клиническое и рентгенологическое обследование. Данная форма включает в себя подмышечную лимфаденопатию и гистологически представляется метастатическим поражением лимфатических узлов от неопределяемого инвазивного рака молочной железы (РМЖ) (pT0N+) [1]. ОРМЖ является редким заболеванием и составляет около 0,3–1,0 % всех случаев РМЖ с пиковой заболеваемостью в возрасте около 55 лет [1]. Первоначальные симптомы ОРМЖ включают метастазы в подмышечные лимфатические узлы, отдаленные метастазы, выделения из сосков, дерматит сосков, отек папиллярного слоя дермы, экзему и симптом «площадки» [2]. Низкий уровень заболеваемости ОРМЖ создает сложную диагностическую и терапевтическую проблему даже при растущей доступности современных методов исследования, таких как маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Важно отметить значение МРТ на данном этапе. Для установки диагноза требуется расширение стандартных методов исследования. Помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований могут понадобиться дополнительные. В последние годы дополнительные диагностические методы, такие как компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и другие виды скинтиграфии, использовались для поиска первоисточника, но ни один из этих методов не применяется регулярно, и доказательств для обычного их использования при диагностике ОРМЖ недостаточно. В настоящее время МРТ молочной железы применяется тогда, когда другие методы диагностики не могут визуализировать первичный очаг в молочных железах. Хотя чувствительность МРТ для выявления РМЖ высока, специфичность гораздо ниже. J. de Bresser и соавт. провели анализ научных публикаций, посвященных инструментальной диагностике ОРМЖ, в частности МРТ. В исследованиях, описывающих результаты МРТ в диагностике ОРМЖ, у 36–86 % (среднее число — 72 %) пациентов были визуализированы поражения с подозрением на карциному. Если подозрительные изменения в молочных железах обнаруживались по данным МРТ, то в 85–100 % случаев это действительно была злокачественная опухоль. При объединении клинических данных и данных, полученных при МРТ, чувствительность метода возрастает до 90 %. Однако специфичность диагностики ОРМЖ значительно ниже и варьирует от 22 до 50 % (31 %, если данные объединены). Следовательно, с помощью МРТ можно идентифицировать первичную опухоль примерно у 2/3 пациентов, но из-за низкой специфичности необходимо гистологическое исследование подозрительных участков под контролем МРТ. Кроме того, МРТ молочной железы может изменить объем операции при лечении ОРМЖ. При выполнении

предоперационной разметки с помощью гарпуна/мандрена под наведением МРТ/сонографии объем операции возможно уменьшить с мастэктомии до органосохраняющей операции с последующей адъювантной терапией. В вышеописанных исследованиях в среднем 35 % пациентов с подозрением на поражение молочных желез по данным на МРТ выполнили органосохраняющую операцию. Следовательно, МРТ молочных желез следует выполнять пациентам с подозрением на ОРМЖ не только для подтверждения диагноза, поиска первичного очага, но и для определения тактики лечения [3].

В медицинской литературе встречаются данные о начальных симптомах развития ОРМЖ в виде анемии и тромбоцитопении. L. Lulu и соавт. из филиала больницы медицинского университета Цзинин (КНР) был представлен случай пациентки 58 лет с жалобами на головокружение и усталость в течение месяца. При комплексном обследовании при проведении клинического анализа крови были получены следующие результаты: эритроциты $2,63 \times 10^{12}/л$ (в норме $4,3–5,3 \times 10^{12}/л$); гемоглобин 88 г/л (в норме 130–175 г/л); тромбоциты $51 \times 10^9/л$ (в норме $100–300 \times 10^9/л$); ретикулоциты $115,2 \times 10^9/л$ (в норме $24–84 \times 10^9/л$); доля ретикулоцитов 4,38 % (в норме 3,0–6,0 %); лимфоциты $4,23 \times 10^9/л$ (в норме $1,0–3,8 \times 10^9/л$); доля лимфоцитов 52,20 % (в норме 18,7–47,0 %); щелочная фосфатаза 268 Ед/л (в норме 40–150 Ед/л). При инструментальном обследовании (маммография и УЗИ молочных желез) патологических изменений в молочных железах не было обнаружено. Для установления диагноза и исключения апластической анемии была выполнена биопсия костного мозга правого заднего подвздошного гребня. Иммуногистохимическое окрашивание полученного материала показало, что аномальные клетки были положительными в отношении цитокератина и GCDFP-15. Данные результаты подтвердили наличие метастазов РМЖ. Это первое сообщение об ОРМЖ, первоначально проявившемся как анемия и тромбоцитопения, где иммуногистохимическое исследование аспирационного материала показало инфильтрацию костного мозга с метастатической карциномой [4]. Похожий случай поражения костного мозга при ОРМЖ был описан T. Satomi и соавт. Первым симптомом развития болезни у 63-летней женщины была лимфаденопатия — увеличение левого шейного лимфатического узла с мая 2012 г. На основании результатов ПЭТ-КТ были заподозрены метастазы злокачественной опухоли в средостенные, подмышечные и левые шейные лимфатические узлы. Выполнена биопсия левого шейного лимфатического узла, где был обнаружен метастаз ОРМЖ, первичная опухоль в молочной железе не обнаружена. В июле 2013 г. пациентка была госпитализирована из-за анемии, сердечной недостаточности и лихорадки. Был установлен канцероматоз костного мозга как метастатическое поражение ОРМЖ на основании данных биопсии костного мозга [5].

Аксиллярная лимфаденопатия также может являться первым симптомом ОРМЖ у мужчин. РМЖ у мужчин является редким, но важным заболеванием, на которое приходится только 1 % всех случаев РМЖ в мире и менее 1 % всех злокачественных новообразований у мужчин. Оккультная форма РМЖ — чрезвычайно редкое заболевание. На данный момент уже зарегистрировано 6 случаев ОРМЖ у мужчин, возраст пациентов составлял от 29 до 78 лет. Для подтверждения диагноза были проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Х. Ruixin и соавт. сделали вывод о том, что частота эстроген-рецептор-положительного статуса у мужчин выше, чем у женщин, больных РМЖ, причем более 90 % опухолей являются положительными для эстрогеновых рецепторов и более 80 % — положительными для прогестероновых рецепторов. Следовательно, наличие как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов играет решающую роль в определении того, является ли поражение лимфатического узла метастазом ОРМЖ. Кроме того, даже если опухоль отрицательна по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, РМЖ не может быть устранен как возможная причина лимфаденопатии. Однако зарегистрированы 2 случая, где в образце не были обнаружены эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Следовательно, были выделены другие маркеры для подтверждения диагноза. При диагностике метастатического РМЖ СК7 и СК20 являются наиболее распространенными маркерами при иммуногистохимическом исследовании, и дифференциальная диагностика может быть сужена на основании этих маркеров. Сообщалось, что при РМЖ СК7 обычно положительный, а СК20 обычно отрицательный. СК7 экспрессируется в более чем 90 % случаев РМЖ, тогда как СК20 экспрессируется в основном в желудочно-кишечных опухолях. Другим важным маркером является GCDFP-1, имеющий положительную прогностическую ценность и специфичность 90 % в диагностике РМЖ. На основании вышеперечисленных маркеров ОРМЖ может быть диагностирован у мужчин [3, 6].

Врачи из отделения онкологии молочной железы онкологического центра Айти (Япония) опубликовали обзор литературы и свои данные о природе ОРМЖ. Данная работа представляет еще один вариант развития болезни как малигнизацию эктопической ткани молочной железы в аксиллярных лимфатических узлах. М. Terada и соавт. ссылаются на предыдущие исследования, описывающие случаи, где в аксиллярных лимфатических узлах встречаются редкие пролиферативные или нормальные включения молочной железы. В работе авторов описывались случаи, где первичный очаг не был обнаружен ни на этапе диагностики ОРМЖ, ни в послеоперационном препарате молочной железы, в то время как в аксиллярных лимфатических узлах гистологически и иммуногистохимически были обнаружены признаки метастаза РМЖ. Авторы обращают

внимание на важность иммуногистохимического исследования лимфатических узлов и связь между подтипом первичного очага и метастазами в лимфатические узлы. Согласно данным большого когортного анализа случаев метастазов в лимфатические узлы, при иммуногистохимическом исследовании у 75,6–87,9 % пациентов с первичным РМЖ с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы опухоли были положительными на эстрогеновые/прогестероновые рецепторы. С точки зрения подтипа РМЖ тройной негативный вариант РМЖ имеет более низкую частоту метастазов в подмышечные лимфатические узлы по сравнению с другими подтипами [7–9]. Таким образом, предполагают, что тройной негативный РМЖ имеет тенденцию распространяться в основном гематогенным путем, а не лимфогенным. Если ОРМЖ проявляется метастатическим поражением лимфатических узлов, происходящим от первичного РМЖ, распределение подтипа ОРМЖ, вероятно, будет следовать вышеупомянутым результатам. Следовательно, при обнаружении тройного негативного рака в лимфатических узлах следует задуматься, не является ли данный вид поражения изолированным только в пределах лимфатических узлов — в таком случае тактика лечения ограничится лишь лимфодиссекцией [1].

Также нами было изучено исследование, опубликованное в 2014 г. врачами Челябинского областного клинического онкологического диспансера, в котором был приведен ретро- и проспективный анализ общей выживаемости, частоты отдаленного метастазирования и локального рецидивирования у 35 пациенток с диагнозом ОРМЖ. В исследовании представлены группа пациенток с подмышечными метастазами T_xN₁–2M₀ и группа сравнения из 150 пациенток с пальпируемым РМЖ T₁–3N₁–2M₀ с поражением подмышечных лимфатических узлов. Все пациентки динамически наблюдались с 1997 по 2012 г. Целью работы было сравнение отдаленных результатов лечения всех пациенток для оптимизации лечебно-диагностической тактики при ОРМЖ. В результате исследования было установлено, что общая 5-летняя выживаемость при ОРМЖ в подгруппе с N₂ достоверно ниже, чем при пальпируемом РМЖ, — 46,6 и 63,3 % соответственно ($p = 0,02$). Частота отдаленного метастазирования за 5-летний срок наблюдения у пациенток 1-й группы составила 66,6 %, у пациенток 2-й группы — 51,6 % ($p = 0,04$) в подгруппе с N₂. Различия статистически достоверны [10].

Общепринятым стандартом лечения ОРМЖ является радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией на ложе опухоли и на зоны регионарного лимфооттока и/или адьювантной химиотерапией в зависимости от подтипа опухоли.

Целью нашей работы является описание клинических случаев ОРМЖ и лечебно-диагностической тактики ведения пациенток.

Клинический случай 1

Пациентка 63 лет поступила в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России в августе 2017 г. с жалобами на новообразование в левой аксиллярной области. При осмотре и пальпации молочных желез патологические изменения кожи и ткани молочной железы не были обнаружены (рис. 1). При пальпации аксиллярной области слева обнаружены плотные лимфатические узлы. При маммографии молочных желез узловые образования не визуализировались (рис. 2). Выполнена МРТ молочных желез: узловых образований в структуре, накапливающих парамагнетик, не выявлено. Скопление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон, максимальный размер по короткой оси 1 см, изменение их макроструктуры слева (рис. 3). По данным ПЭТ-КТ отмечено изменение лимфатических узлов левой подмышечной области с повышенным метаболизмом, метастатического характера. При УЗИ аксиллярных лимфатических узлов в подмышечной области слева определяется группа увеличенных лимфатических узлов размерами от 0,6 до 1,3 см. Выполнения пункция лимфатических

узлов слева. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях обнаружен метастаз инфильтративного протокового РМЖ. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль эстроген-рецептор-положительна, прогестерон-рецептор-отрицательна, HER2/neu 1+, Ki-67 5%. Мутации в генах BRCA1/2 обнаружены не были. Установлен первичный диагноз T_xN₂M₀. На 1-м этапе было проведено 6 курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб. Вторым этапом была проведена радикальная мастэктомия по Маддену слева. При плановом гистологическом исследовании препарата не было выявлено опухолевого узла. При микроскопическом исследовании в ткани молочной железы определяются разрастания инфильтративного долькового РМЖ, пронизывающие всю ткань железы по всей ее поверхности, с признаками лечебного патоморфоза I степени. В 18 лимфатических узлах из 18 обнаружены метастазы РМЖ с признаками лечебного патоморфоза I степени (рис. 4). Установлен окончательный диагноз: рак левой молочной железы IIIc стадии, ур T4bN3cM0.

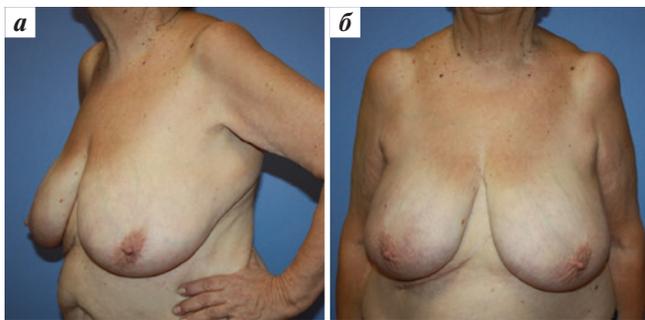


Рис. 1. Пациентка 63 лет с жалобами на новообразование в левой аксиллярной области. Внешний вид молочных желез. При осмотре и пальпации патологические изменения кожи и ткани молочной железы не обнаружены

Fig. 1. A 63-year-old patient with complaints about a formation in the left axillary area. Breast appearance. Physical examination and palpation revealed no pathological changes in the skin and breast tissue

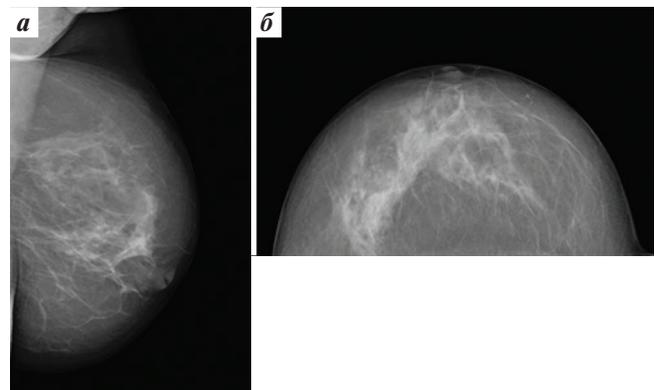


Рис. 2. Маммография молочных желез: узловые образования не визуализуются

Fig. 2. Mammography: nodular formations were not visualized

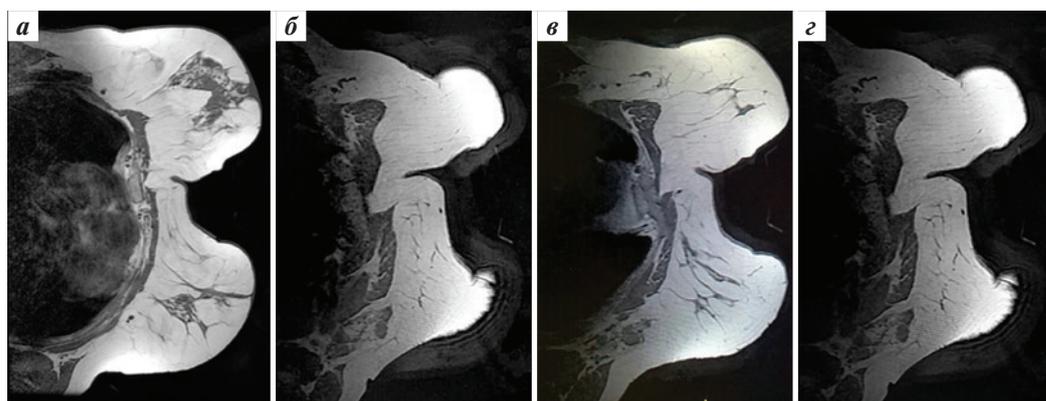


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография молочных желез: узловых образований не выявлено; скопление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон, максимальный размер по короткой оси 1 см, изменение их макроструктуры слева

Fig. 3. Magnetic resonance image of the breast: no nodular formations were detected; clusters of enlarged axillary lymph nodes on both side with the maximum short-axis diameter of 1 cm and changes in their macrostructure on the left side

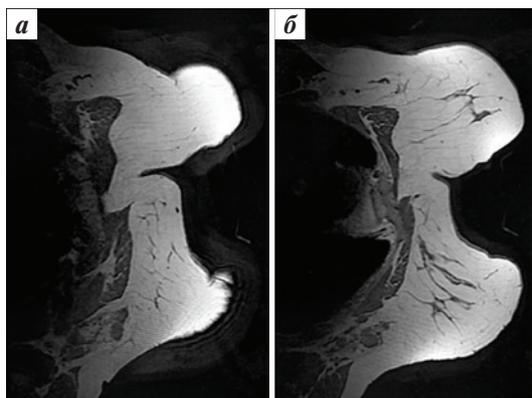


Рис. 4. Метастазы рака молочной железы с признаками лечебного патоморфоза I степени

Fig. 4. Metastases from breast cancer with signs of grade I therapeutic pathomorphosis

Клинический случай 2

Пациентка 42 лет, в апреле 2019 г. заметила увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной области (рис. 5).



Рис. 5. Увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной области у пациентки 42 лет

Fig. 5. Enlargement of lymph nodes in the left axillary area in a 42-year-old patient

В мае—июне 2019 г. пациентка проходила обследование по месту жительства, по результатам которого очаговых образований в молочных железах выявлено не было, и больная была оставлена под динамическое наблюдение. В августе 2019 г. выполнено повторное обследование по месту жительства, выявлены изменения метастатического характера в аксиллярных лимфатических узлах слева. Далее пациентка обратилась в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. На маммограммах обеих молочных желез — диффузно расположенные единичные микрокальцинаты и частично обызвествленные кисты до 0,2 см в диаметре с усилением сосудистого рисунка с обеих сторон; фрагментарно — аксиллярные лимфатические узлы слева гомогенной структуры (рис. 6). По данным МРТ на фоне железистой и жировой ткани изменений сигнала, патологических накоплений парамагнетика не выявлено (рис. 7).

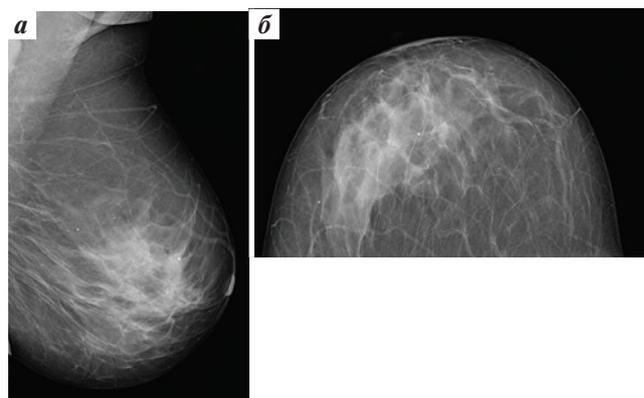


Рис. 6. Маммография молочных желез: диффузно расположенные единичные микрокальцинаты и частично обызвествленные кисты до 0,2 см в диаметре с усилением сосудистого рисунка с обеих сторон

Fig. 6. Mammography: diffuse rare small calcified areas and partially calcified cysts up to 0.2 cm in diameter with increased vascularity on both sides

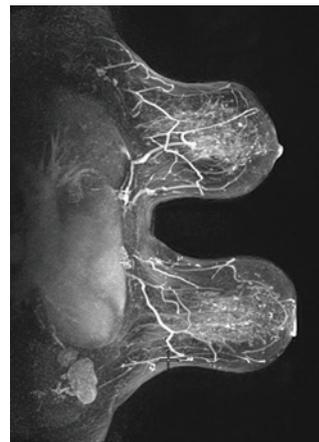


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография молочных желез: на фоне железистой и жировой ткани изменений сигнала, патологических накоплений парамагнетика не выявлено

Fig. 7. Magnetic resonance image of the breast: no signal changes or pathological accumulation of contrast agent against the background of glandular and adipose tissue

В обеих молочных железах определяются кальцинаты до 0,2—0,3 см. Ретромаммарные зоны симметричные с обеих сторон, отеков, накоплений парамагнетика не выявлено. В левой аксиллярной области определяются лимфатические узлы максимальными размерами 3,9 × 2,0 (в поперечнике) × 2,9 см. Лимфатические узлы средостенная: парастернально слева — до 0,7 см. При УЗИ обеих молочных желез: слева в верхненаружном квадранте, у соска — перестройка структуры ткани молочной железы и рядом прилежащее гипоехогенное образование размерами 1,0 × 0,6 см, требующие уточнения; слева — конгломерат лимфатических узлов размерами 3,3 × 2,0 см. Выполнена трепанобиопсия подозрительного участка. Цитологическое исследование: эритроциты, группы клеток кубического эпителия без атипии. Гистологическое

исследование: элементов злокачественной опухоли в пределах присланного материала не обнаружено. Выполнена биопсия лимфатического узла слева; цитологическое исследование: эритроциты, лимфоидные элементы немного, комплексы полиморфных клеток, принадлежащих раку типа железистого без признаков специфичности. Гистологическое исследование: в лимфатическом узле метастаз рака солидно-железистого строения. Иммуногистохимическое исследование (иммунофенотипирование): в лимфатическом узле метастаз инфильтративного протокового РМЖ II степени злокачественности. Эстрогеновые рецепторы 80 %, прогестероновые рецепторы 75 %, *erbB-2*, Ki-67 20 %. В клетках рака обнаружена экспрессия GATA-3, маммоглобина, не обнаружена экспрессия GCDFP 15. Пациентке был установлен диагноз T_xN₃M₀. На I-м этапе проведено 4 курса неоадьювантной полихимиотерапии по схеме AC, 4 курса паклитакселом. После 8 курсов неоадьювантной полихимиотерапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения парастеральных и аксиллярных лимфатических узлов. По данным МР-маммографии и КТ (рис. 8) парастерально слева на уровне I–II межреберий отмечается уменьшение лимфатических узлов с 6 × 12 до 4 × 5 мм (II межреберье), в I межреберье четко не визуализируется. В левой молочной железе отмечаются диффузно расположенные мелкие кальцинаты 1 мм, уменьшение неравномерного уплотнения железы, преимущественно в верхних отделах, без четкой визуализации узла. В левой аксиллярной области отмечается уменьшение узлов: максимальный 12 × 14 × 13 мм (2 рядом узла), ранее конгломерат 35 × 29 × 20 мм.

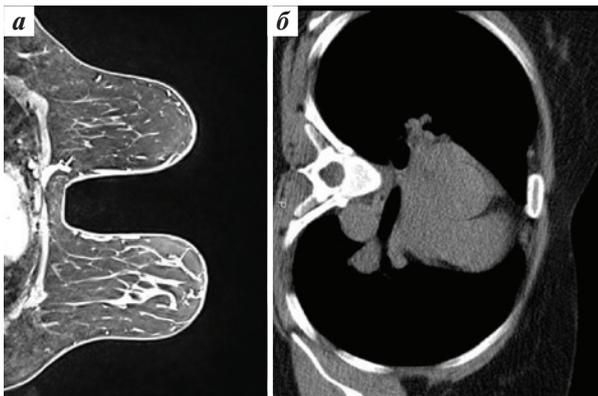


Рис. 8. Маммография (а) и компьютерная томография (б): парастерально слева на уровне I–II межреберий отмечается уменьшение лимфатических узлов с 6 × 12 до 4 × 5 мм (II межреберье), в I межреберье четко не визуализируется. В левой молочной железе отмечаются диффузно расположенные мелкие кальцинаты 1 мм, уменьшение неравномерного уплотнения железы, преимущественно в верхних отделах, без четкой визуализации узла

Fig. 8. Mammography (a) and computed tomography scan (b): reduction in the size of lymph nodes from 6 × 12 mm to 4 × 5 mm (2nd intercostal space) in the left parasternal area; lymph nodes in the 1st intercostal space are not visualized. In the left breast, there are diffuse small calcified areas (1 mm) and a decrease in density, primarily in the upper parts without clear visualization of the node

При обследовании по органам и системам данных, указывающих на отдаленное метастазирование, не выявлено. Вторым этапом пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии по Маддену и видеоассистированной парастеральной лимфаденэктомии. Плановое гистологическое исследование: ткань молочной железы — разрастание мягкоэластичной серой ткани с мелкими кистами. Микроскопическое описание: инфильтративный протоковый РМЖ с признаками лечебного патоморфоза IV степени. Обнаружены 2 очага потокового рака *in situ*. В 3 аксиллярных лимфатических узлах из 15 — метастазы протокового РМЖ. В парастеральных лимфатических узлах — метастазы протокового РМЖ. Ниже представлены микрофотографии препарата с изображением очага протокового РМЖ *in situ*, grade I, представленного кривозной структурой (рис. 9); метастаза инфильтративного компонента протокового РМЖ в корковом слое подмышечного лимфатического узла (рис. 10); лечебного патоморфоза РМЖ: в представленном фрагменте опухоли — миксоматоз стромы, воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат, фиброзная ткань (рис. 11). По результатам полученного исследования установлен окончательный диагноз: ур T_{4b}N₃M₀.

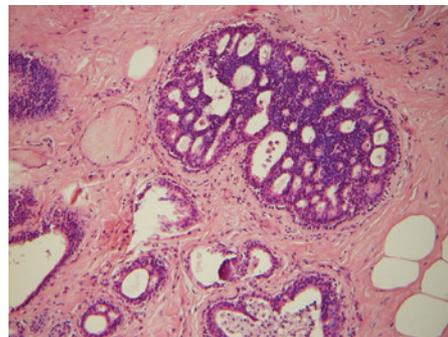


Рис. 9. Очаг протокового рака молочной железы *in situ*, grade I, представленный кривозной структурой. Окрасивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 9. Nidus of grade I ductal breast carcinoma *in situ* represented by cribriform structure. Hematoxylin and eosin staining, ×100

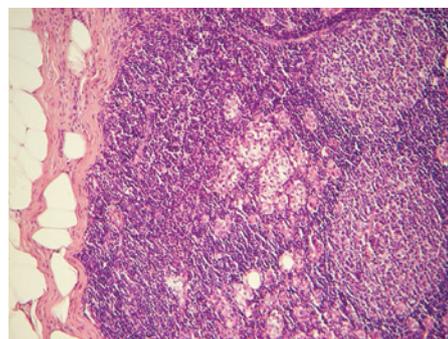


Рис. 10. Метастаз инфильтративного компонента протокового рака молочной железы в корковом слое подмышечного лимфатического узла. Окрасивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 10. Metastasis from the infiltrative component of ductal breast carcinoma to the cortical layer of the axillary lymph node. Hematoxylin and eosin staining, ×100

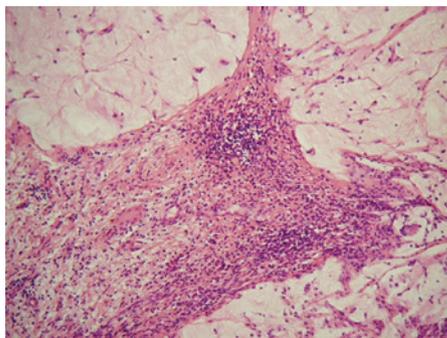


Рис. 11. Лечебный патоморфоз рака молочной железы: миксоматоз стромы, воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат, фиброзная ткань. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 11. Therapeutic pathomorphosis of breast cancer: myxomatous stromal changes, inflammatory polymorphocellular infiltrate, and fibrous tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Вышеописанный обзор литературы и представленные клинические примеры, несомненно, подтверждают всеобщее утверждение об уникальности ОРМЖ, который требует более детального и мультидисциплинарного подхода на этапе диагностики и выбора тактики лечения.

Таким образом, анализируя данные литературы и собственные клинические примеры данной формы РМЖ, мы можем сделать следующие выводы:

- лимфаденопатия метастатического характера в подмышечной области требует исключения метастатического поражения лимфатических узлов, в первую очередь связанного с развитием РМЖ. Для этого необходимо проведение комплексного обследования молочных желез (маммография,

УЗИ молочных желез, МРТ) и биопсии лимфатического узла с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследований, а при необходимости и проведение иммунофенотипирования для определения тканевой принадлежности опухоли;

- отсутствие изменений в молочной железе при различных видах исследований при наличии подтвержденных патоморфологически метастатических лимфатических узлов на ипсилатеральной стороне на диагностическом этапе не исключает наличия рака в молочной железе;
- ОРМЖ выявляется на более распространенных стадиях заболевания (N1–3), что, как правило, требует проведения неoadьювантного системного лекарственного лечения, которое должно назначаться на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла, факторов прогноза и др.;
- хирургическое лечение не предполагает органосохраняющие операции ввиду отсутствия изменений в ткани молочной железы. Методом выбора остается выполнение мастэктомии. Возможность сохранения кожно-жирового чехла и выполнения одномоментного реконструктивного хирургического вмешательства с использованием импланта/экспандера сомнительна, нет возможности определить гистологическую чистоту кожно-жирового чехла. В плане реконструкции оптимально использовать реконструкцию кожно-мышечными или кожно-жировыми лоскутами, как одномоментно, так и в отсроченном порядке, а также отсроченную двухэтапную реконструкцию с использованием экспандера.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Terada M., Aachi Y., Sawaki M. et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):1–7. DOI: 10.1007/s10549-018-4898-4.
2. Ahmed I., Dharmarajan K., Tiersten A. et al. A unique presentation of occult primary breast cancer with a review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:102963. DOI: 10.1155/2015/102963.
3. Wildiers H., van Calster B., van de Poll-Franse L.V. et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2931–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7619.
4. Liu L., Zhang J., Chen M. et al. Anemia and thrombocytopenia as initial symptoms of occult breast cancer with bone marrow metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8529. DOI: 10.1097/MD.00000000000008529.
5. Satomi T., Nakatsukasa K., Taguchi T. A case of bone marrow carcinomatosis of occult breast cancer treated effectively with fulvestrant. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018;45(9):1381–4.
6. Xu R., Li J., Zhang Y. et al. Male occult breast cancer with axillary lymph node metastasis as the first manifestation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(51):e9312. DOI: 10.1097/MD.00000000000009312.
7. He M., Liu H., Jiang Y. A case report of male occult breast cancer first manifesting as axillary lymph node metastasis with part of metastatic mucinous carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1038.
8. Holm-Rasmussen E.V., Jensen M.-B., Balslev E. et al. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:229–36. DOI: 10.1007/s10549-014-3225-y.
9. Ugras S., Stempel M., Patil S., Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3780–86. DOI: 10.1245/s10434-014-3851-y.
10. Кукленко Т.В. Отдаленные результаты лечения оккультного рака молочной железы. *Креативная хирургия и онкология* 2014;(1–2): 17–21. [Kuklenko T.V. Long-term treatment outcomes in patients with occult breast cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2014;(1–2): 17–21. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.А. Солодкий, О.С. Ходорович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Т.В. Шерстнева: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;

О.П. Блиznyukov, И.А. Лазукина: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом и послеоперационном этапах;

А.А. Калинина-Масри: написание текста рукописи;

Л.Б. Канахина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy, O.S. Khodorovich: developing the study design, data analysis;

T.V. Sherstneva: data collection, data analysis at diagnostic stage;

O.P. Bliznyukov, I.A. Lazukina: data collection, data analysis at diagnostic and postoperative stages;

A.A. Kalinina-Masri: article writing;

L.B. Kanakhina: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: <https://orcid.org/0000-0003-0260-1478>

И.А. Лазукина / I.A. Lazukina: <https://orcid.org/0000-0003-2350-8141>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников

В.В. Семиглазов^{1,2}, А.Э. Протасова³, Г.К. Каликеев¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Владислав Владимирович Семиглазов oncology.spbgmu@mail.ru

В статье освещены проблемы современного хирургического и системного лечения больных с наследственными (в том числе ассоциированными с мутациями генов BRCA1/2) формами рака молочной железы и яичника. Рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей клинического течения первично-множественных опухолей, а также их чувствительности к цитостатической и таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичника, первично-множественные опухоли, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PARP-ингибиторы

Для цитирования: Семиглазов В.В., Протасова А.Э., Каликеев Г.К. Особенности клинического течения и лечения наследственных форм рака молочной железы и рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):54–65.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-54-65



Hereditary breast cancer and ovarian cancer: clinical course and treatment

V.V. Semiglazov^{1,2}, A.E. Protasova³, G.K. Kalikeev¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia

This article analyzes current problems associated with surgical and systemic treatment for hereditary breast and ovarian cancers (including those associated with BRCA1/2 gene mutations). We discuss the issues related to clinical course of multiple primary tumors and their sensitivity to cytostatic and targeted therapy.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, multiple primary tumors, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PARP inhibitors

For citation: Semiglazov V.V., Protasova A.E., Kalikeev G.K. Hereditary breast cancer and ovarian cancer: clinical course and treatment. Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):54–65. (In Russ.).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения опухоли органов репродуктивной системы, в том числе молочной железы, по-прежнему занимают 1-е место во многих странах мира. В Российской Федерации заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) составляет 20,9 % от всех случаев злокачественных опухолей у женщин [1]. Удельный вес основных злокачественных опухолей женской половой сферы (инвазивный рак шейки матки, рак эндометрия

и рак яичника (РЯ)) – 18,2 %. РЯ в структуре онкогинекологической заболеваемости находится на 3-м месте, уступая раку эндометрия и раку шейки матки, однако по показателям смертности РЯ лидирует. Ежегодно в мире регистрируются свыше 1 млн случаев РМЖ и 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичника и 101 тыс. смертей от них, в России – 14,0 и 7,6 тыс. соответственно [1]. В последние годы отмечена тенденция к снижению показателей смертности в РФ при РМЖ, в то время как при РЯ

летальность остается высокой и занимает 1-е место среди всех злокачественных опухолей женской половой сферы.

В ряде стран Западной Европы, Северной Америки, а в последние годы и в Российской Федерации достигнуты существенные успехи в ранней диагностике и эффективном лечении РМЖ, обеспечивающие снижение смертности от этого заболевания [1]. Углубленное изучение биологических особенностей РМЖ, в том числе открытие значения клеточных факторов роста и мутаций генов в канцерогенезе, позволило найти точки приложения для системного воздействия на опухоль и объяснить связь РМЖ с другими онкологическими и неонкологическими заболеваниями. В частности, доказано, что мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* являются предикторами повышенного риска развития целого ряда злокачественных опухолей, среди которых 1-е место занимают первично-множественные опухоли молочной железы и яичника. По данным метаанализа А. Valachis и соавт. [2], риск развития РМЖ в возрастной группе до 70 лет при мутации *BRCA1* и *BRCA2* составляет 57 % (41–66 %) и 49 % (40–57 %) соответственно, а риск развития РЯ – 40 % (35–46 %) и 18 % (13–23 %) соответственно. Кроме того, в патогенезе этих опухолей существенную роль играет повышенная активность гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к росту уровня пролактина, кортизола и хронической относительной гиперэстрогемии. Особое значение в возникновении опухолей органов репродуктивной системы, в том числе первично-множественных опухолей (РМЖ + РЯ), придают генотоксическому эффекту метаболитов эстрадиола, в том числе при нарушении их соотношения [3].

Таким образом, гормонально-метаболическая и молекулярно-генетическая взаимосвязь органов репродуктивной системы объясняет нередкое сочетание синхронных и/или метакронных опухолей молочной железы и органов половой сферы.

Роль геномных нарушений в генезе опухолей репродуктивной системы

Повышенный риск развития злокачественных опухолей может быть обусловлен мутацией генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла или регуляцию механизмов репарации ДНК. Наиболее известный наследственный раковый синдром включает синдром РМЖ и РЯ при мутации генов *BRCA1/2*. Кроме того, с повышенным риском развития РМЖ и других опухолей коррелируют мутации генов *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* и *NBN*, тогда как мутация таких генов, как *BRIP1*, *RAD51C* и *RAD51D*, ассоциирована с повышенным риском развития РЯ.

В клинической практике в подавляющем большинстве случаев встречаются спорадические формы РМЖ

и РЯ. Однако в 5–10 % случаев злокачественных опухолей молочной железы и до 24 % случаев РЯ подтверждается наследственная природа заболевания. При РМЖ наиболее вероятным патогенетическим фактором развития опухоли является мутация генов высокой пенетрантности *BRCA1/2*. Кроме того, клинически важное значение в патогенезе РМЖ, как указано выше, имеют гены *CHEK2*, *PALB2* и *ATM*.

При РЯ мутация генов *BRCA1/2* регистрируется в 10–15 % случаев, что составляет примерно 40 % от всех наследственных форм данного заболевания. Немаловажную роль в канцерогенезе играют и другие гены: *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ARID1A*, *PIK3A*, *PTEN*, *p53*.

Кроме мутаций ключевых генов, задействованных в патогенезе РМЖ и РЯ, существуют и другие единые механизмы развития данных новообразований. Эпидемиологические и клинические исследования подтвердили роль эстрогенов в канцерогенезе как РМЖ, так и РЯ, хотя точный механизм их иницирующего влияния пока не совсем ясен. Посредством активации рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) реализуется повышение пролиферации клеток и торможение апоптоза в пределах ткани молочной железы, яичников и фаллопиевых труб. Эстрогены вызывают как геномные, так и негеномные эффекты за счет их взаимодействия с 1 из 2 рецепторов: ER α или ER β . Активация ER α ведет к усилению клеточной пролиферации, в то время как ER β обладают антипролиферативным эффектом [4, 5]. В молочной железе, яичниках и фаллопиевых трубах высокая экспрессия ER α и относительная потеря ER β является одним из звеньев канцерогенеза [6, 7]. В пределах клеточного ядра связь эстрогенов с ER α ведет к транскрипционной активации множества протоонкогенов, включая *c-fos*, *c-myc*, *HER2/neu*, а также циклинов, регулирующих клеточный цикл, и факторов роста. Вне зависимости от активации ER в процессе метаболизма эстрогенов происходит генерация свободных радикалов, которые выступают в качестве мутагенов, реализуя генотоксический эффект [4, 6].

Патоморфологические особенности наследственных опухолей репродуктивной системы

При мутации *BRCA1* наиболее часто (70 %) встречается неспецифицированный базальноподобный РМЖ высокой степени злокачественности, который в 80 % случаев является трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ). Кроме того, нередко данная мутация сопровождает метапластическую карциному. Несколько иные биологические параметры характерны для *BRCA2*-ассоциированного РМЖ. Эта группа по своим характеристикам стоит ближе к спорадическому раку и отличается высокой частотой люминальных форм с преобладанием люминального А подтипа. При мутации *BRCA2* ТНРМЖ встречается лишь в 13–16 % случаев, а примерно в 77 % регистрируется экспрессия ER.

Лобулярный рак очень часто сопровождается мутацией *BRCA2* и также нередко экспрессирует ER.

Эпителиальные опухоли яичников занимают 90 % от всех первичных злокачественных овариальных опухолей. Выделяют 2 типа РЯ. Первый тип включает опухоли низкой степени злокачественности, которые преимущественно имеют индолентное течение и характеризуются наличием мутации ряда генов (*KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *ARID1A*, *PPP2R1A*). При 2-м типе чаще выявляют мутации генов *p53* и *BRCA1/2*. Для 2-го типа РЯ характерно агрессивное клиническое течение, превалируют эпителиальные опухоли (прежде всего серозные карциномы) высокой степени злокачественности, в том числе недифференцированные формы.

Влияние мутации *BRCA1/2* на прогноз

Серия исследований показала, что наследственный характер возникновения первично-множественных опухолей молочной железы и яичников отражается на клиническом течении заболевания, прогнозе и чувствительности к системному лечению.

При РМЖ получены противоречивые результаты. В основном указывается, что при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ чаще встречается трижды негативный подтип опухоли, что ухудшает прогноз заболевания [8–10]. В меньшей степени на прогноз влияет мутация *BRCA2*, которая чаще сопровождает ER/PR-положительные опухоли [11]. Однако в исследовании L. Cortesi и соавт. [12] не выявлено негативного влияния носительства мутации *BRCA1* на отдаленные результаты лечения, а в работе L. Tryggvadottir и соавт. [13] зарегистрировано достоверное ухудшение прогноза при наличии мутации *BRCA2*. Тем не менее, по данным метаанализа Q. Zhong и соавт. [14], при РМЖ с мутацией *BRCA1* отмечено ухудшение прогноза, в то время как мутация *BRCA2* не влияла на отдаленные результаты лечения. Кроме того, данные мутации не влияли на выживаемость без прогрессирования.

Противоречивость результатов исследований, по видимому, связана с гетерогенностью материала, относительной редкостью мутаций *BRCA1/2* и возможным влиянием на прогноз других невыявленных мутаций.

При РЯ мутация генов *BRCA* улучшает прогноз заболевания по сравнению с больными без мутации [15, 16]. Однако, по мнению ряда авторов, только мутация *BRCA2* является прогностически благоприятным фактором [17]. Метаанализ, выполненный Q. Zhong и соавт., показал, что наличие мутации *BRCA1* у пациентов, страдающих РЯ, ассоциировано с улучшением общей выживаемости по сравнению с больными без мутации. По данным 12 исследований, мутация *BRCA2* также положительно влияла на общую выживаемость. Кроме того, мутации этих генов благоприятно влияли и на выживаемость без прогрессирования.

Авторами отмечены некоторые отличия в показателях выживаемости между исследованиями, однако они не достигли статистически значимых величин ($p = 0,08$).

Таким образом, мутации генов *BRCA* в основном определяют плохой прогноз при РМЖ и свидетельствуют об относительно хорошем прогнозе при РЯ.

Первично-множественные опухоли при мутации генов *BRCA* могут быть выявлены как синхронно, так и метасинхронно. В клинической практике преобладает метасинхронный вариант, причем манифестирующей опухолью в подавляющем числе случаев является РМЖ. В среднем, опухоль второй локализации диагностируется в течение 10 лет после выявления первой. Это говорит о необходимости тщательного прицельного наблюдения за такими пациентами и нередко ставит вопрос о целесообразности выполнения профилактических операций для предотвращения развития второй опухоли. Однако следует учитывать, что первая опухоль может полностью определять прогноз дальнейшего течения заболевания.

В этом контексте немаловажный вопрос, затронутый в ряде исследований, касается эффективности и целесообразности скрининга РМЖ у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ. Выявлено, что клиническое течение РЯ коррелирует с эффективностью скрининга РМЖ. При агрессивном течении РЯ плохой прогноз нивелирует эффект доклинического выявления РМЖ. Иными словами, для того чтобы оценить потенциальную эффективность скрининга РМЖ при РЯ, необходимо оценить риск рецидива после лечения данной патологии в первые 5 лет. Если риск высок, профилактика РМЖ будет иметь минимальный эффект, так как больные не доживают до развития опухоли второй локализации.

Во множестве исследований показано, что *BRCA*-ассоциированный РЯ имеет более благоприятное течение по сравнению со спорадической формой вне зависимости от возраста, стадии и степени злокачественности [18–21]. В частности, метаанализ, включающий данные более чем 3000 пациенток – носителей мутации *BRCA1/2*, продемонстрировал более низкие показатели смертности по сравнению с группой больных без носительства данных мутаций [18]. Отчасти это может быть обусловлено чувствительностью данной категории больных к препаратам платины [22, 23]. Однако некоторые авторы считают, что эффективность такого лечения краткосрочная и влияет лишь на 2-летнюю выживаемость, но не на 10-летнюю [24, 25]. Тем не менее, по данным M.L. Kurta и соавт. [26], в случае 2-летней ремиссии дальнейшая безрецидивная выживаемость составляет 80,5 %, а при 5-летней ремиссии – 97,7 %. Необходимо отметить, что наибольшее число рецидивов после лечения больных, страдающих РЯ, регистрируется в пределах 2 лет после лечения, а риск рецидива через 5 лет крайне низкий [26].

В серии исследований показано, что у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ вероятность дальнейшего выявления РМЖ в течение 10 лет составляет в среднем 10 % [27–29]. При этом риск развития РМЖ после РЯ у носителей мутации меньше, чем у носителей мутации без РЯ в анамнезе. В частности, в Датском исследовании (случай – контроль) при периоде наблюдения 6,6 года носители мутации с РЯ имели меньший риск развития первичного и контралатерального РМЖ, чем носители мутации без РЯ. У пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ 2-, 5- и 10-летний риск РМЖ составил 3, 6 и 11 % соответственно. У носителей мутации с сочетанием в анамнезе РМЖ и РЯ риск развития контралатерального РМЖ составил 7 %, что также оказалось ниже, чем в группе больных – носителей мутации с РМЖ, но без предшествующего РЯ. Авторы полагают, что уменьшение риска развития РМЖ, скорее всего, обусловлено овариэктомией и использованием платиносодержащей терапии на этапе лечения РЯ, что могло элиминировать микроскопические фокусы РМЖ.

По данным Wei Zhang и соавт., показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ, после которого выявлен РМЖ, лучше, чем при наследственном РЯ без последующего РМЖ (81,7 и 67,4 % против 17,0 и 6,5 %). Благоприятными факторами прогноза в данном исследовании явились молодой возраст, ранняя стадия и несерьезный тип опухоли. Низкие же показатели выживаемости во 2-й группе, связанные с быстрым прогрессированием заболевания, объясняют недостаток времени для манифестации второй опухоли [30]. Схожие результаты получены и в исследовании A. Gangi и соавт.: 10-летняя общая выживаемость в группе *BRCA*-ассоциированного РЯ с последующим РМЖ составила 50 %, в то время как в группе без РМЖ она не превысила 14 %. Необходимо отметить, что в 1-й группе преобладали ранние стадии РЯ, а во 2-й – в основном III–IV стадии [31]. В этих исследованиях РМЖ выявлен либо при профилактической мастэктомии (ПМЭК), либо в ходе динамического наблюдения. В последнем пациентам предлагалась билатеральная мастэктомия.

В результате для пациентов – носителей мутации, не достигших ремиссии после лечения РЯ, скрининговые и превентивные мероприятия в отношении РМЖ неэффективны. Для пациентов с ранней стадией, III стадией с благоприятными прогностическими характеристиками или с неблагоприятными характеристиками, но с ремиссией более 2 лет, скрининг на РМЖ может быть эффективен. Кроме того, пациентам с ремиссией после лечения РЯ более 5 лет может быть предложена профилактическая билатеральная мастэктомия.

Несколько иные данные получены в случае манифестации РМЖ. Обнаружено, что при первичном

BRCA-ассоциированном РМЖ последующее выявление РЯ достоверно сокращает медиану времени без прогрессирования по сравнению с больными РЯ без предшествующего РМЖ. Особенно существенные отличия получены в группе пациентов, подвергавшихся адьювантному системному лечению РМЖ. Медиана времени без прогрессирования в данных группах составила 1,5 года с РМЖ в анамнезе и 2 года без РМЖ, а скорректированная выживаемость – 5,0 и 5,3 года соответственно. Существенного влияния на показатели общей выживаемости регистрация второй опухоли не оказала [32]. Эти результаты подтверждают возможность улучшения прогноза заболевания с помощью профилактической овариэктомии.

Хирургическая профилактика и лечение больных с *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями репродуктивной системы

Наличие мутации генов *BRCA1/2* влияет на тактику как системного, так и локального лечения. Хорошо известно, что профилактические операции позволяют снизить риск развития опухолей репродуктивной системы. В частности, двусторонняя мастэктомия редуцирует риск развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2* более чем на 90 %. Овариэктомия также обладает профилактическим эффектом, хотя не все авторы согласны с этим мнением. S. M. Domchek и соавт. доказали, что профилактическая сальпингоовариэктомия уменьшает риск развития РМЖ и РЯ. Кроме того, данная процедура снижает и риск смерти от РМЖ, РЯ и ряда других *BRCA*-ассоциированных опухолей на 90, 95 и 76 % соответственно [33]. Метаанализ, выполненный T. R. Rebbeck и соавт. [34], подтвердил, что профилактическая сальпингоовариэктомия снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Однако B. Heemskerk-Gerritsen и соавт. [35] не выявили влияния профилактической сальпингоовариэктомии на риск развития РМЖ. Кроме того, не получено данных о влиянии данной процедуры на снижение риска развития билатерального РМЖ.

Хирургическое лечение *BRCA*-ассоциированного РМЖ. В настоящее время сохраняет свою актуальность проблема профилактических операций, а также их объема при выявленной опухоли. По данным B. Heemskerk-Gerritsen и соавт. [36], ПМЭК контралатеральной молочной железы позволяет снизить частоту развития опухоли более чем на 90 %. В указанном исследовании частота развития контралатерального рака в группе ПМЭК равнялась 2 %, а группе наблюдения – 19 %. Смертность оказалась ниже в группе ПМЭК. Однако наибольшее преимущество от ПМЭК получили больные с опухолями, выявленными в возрасте до 40 лет, с I–II стадией злокачественности, с не ТНРМЖ и больные, не получавшие адьювантную химиотерапию. В исследовании I. M. H. Soenderstrup и соавт. [37]

ПМЭК сопровождалась снижением риска смерти по сравнению с группой наблюдения, хотя на безрецидивную выживаемость профилактическая операция не повлияла. Работа М.К. Schmidt и соавт. [38] также подтвердила положительное влияние ПМЭК на общую выживаемость у больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ моложе 50 лет. Однако в группе больных без мутации ПМЭК не улучшила показатели общей выживаемости. В похожем исследовании, представленном Т. С. van Sprundel и соавт. [39], показано, что профилактическая операция уменьшает риск развития контралатерального рака на 91 %. Показатели 5-летней общей выживаемости в данной работе после ПМЭК достигли 94 %, а в группе наблюдения – 77 % ($p < 0,03$). Однако у больных, подвергшихся профилактической овариэктомии, показатели общей выживаемости оказались схожими [40].

Биопсия сигнального лимфатического узла при профилактической операции на контралатеральной железе в основном не рекомендуется, так как оккультный рак (чаще в виде DCIS) у больных с мутацией встречается в 3–6 % случаев [41–43].

Таким образом, несмотря на положительные результаты вышеуказанных исследований, пока остается неясным, влияет ли действительно профилактическая операция на показатели выживаемости, так как полученные данные касаются только избранной благоприятной группы больных.

Ряд исследований затрагивают вопросы возможности выполнения органосохраняющих операций больным с *BRCA*-ассоциированным РМЖ. По данным серии исследований [44–47], риск рецидива при 6–10-летнем периоде наблюдения при органосохраняющем лечении варьирует от 20 до 40 %. Необходимо отметить, что при коротком периоде наблюдений (не более 10 лет) в некоторых работах не обнаружено влияния объема операции на частоту рецидивов.

В исследовании М.Е. Robson и соавт. [44] частота рецидивов в основной (с мутацией) и контрольной (без мутации) группах после органосохраняющего лечения составила 12 и 8 % соответственно ($p = 0,68$). В исследовании L.J. Pierce и соавт. также не выявлено достоверных отличий в показателях безрецидивной выживаемости после органосохраняющего лечения (12 % против 9 %). Однако после исключения из анализа больных с овариэктомией частота рецидивов в группе с *BRCA*-ассоциированным РМЖ возросла [47]. Тем не менее достоверных отличий в показателях общей выживаемости в группах больных, подвергавшихся органосохраняющим операциям (92,1 %), в сравнении с мастэктомией (91,8 %) не выявлено [48]. Кроме того, как отмечают авторы, в 70 % случаев, скорее всего, выявлялась вторая опухоль, а не истинный рецидив. В работе М.Р. Nilsson и соавт. [49], несмотря на нарастание риска рецидива после органосохраняющей операции

по сравнению с мастэктомией, существенных отличий в показателях смертности, отдаленного метастазирования и общей выживаемости между группами не зарегистрировано.

Метаанализ 10 исследований, проведенный А. Valachis [2], показал, что при наблюдении менее 7 лет не обнаружено значимой разницы в частоте рецидивов в группах с мутацией (11,7 %) и без мутации *BRCA* (8,9 %), однако при увеличении периода наблюдения нарастала частота рецидивов в группе с мутацией (23,7 % против 15,9 %; $p = 0,003$). В исследовании В.Г. Haffty и соавт. [50] при 12-летнем сроке наблюдения частота рецидивов в группе пациентов с *BRCA*-ассоциированным РМЖ достигла 49 %, в то время как в группе без мутации она равнялась 21 %. Возможно, что такой рост частоты рецидивов связан с развитием новых опухолей, так как в большинстве случаев рецидив выявлялся вдали от ложа первичной опухоли.

В исследовании А.А. Broek и соавт. [51] выполнено сравнение эффективности органосохраняющей операции и мастэктомии в группах молодых женщин (до 50 лет) с носительством мутации *BRCA* и в группе со спорадическим РМЖ. В обеих группах показатели 10-летней общей выживаемости оказались схожими вне зависимости от объема операции. Частота местных рецидивов после органосохраняющих операций не отличалась между *BRCA1*-ассоциированным (7,3 %) и спорадическим (7,9 %) РМЖ. Данных по мутации *BRCA2* нет из-за малого числа включенных больных.

Таким образом, у больных с *BRCA*-ассоциированным ранним РМЖ возможно проведение органосохраняющих операций без ухудшения показателей общей выживаемости. Кроме того, для таких пациентов техника операций, включающая органосохраняющие операции, мастэктомию и реконструктивно-пластические операции, не отличается от таковой у больных со спорадическим РМЖ. Однако при использовании органосохраняющих технологий необходимо учитывать нарастание частоты отсроченных рецидивов или развитие вторых опухолей молочной железы после 10-летнего периода наблюдения, а также высокий риск развития контралатеральных опухолей. В соответствии с рекомендациями Российского общества онкомаммологов, ASCO, ASRO и SSO больные с *BRCA*-ассоциированным и другими наследственными формами РМЖ, которые не подвергались профилактической билатеральной мастэктомии, а ограничили органосохраняющим лечением с последующим адъювантным системным лечением и лучевой терапией, должны в дальнейшем подвергаться ежегодной маммографии и магнитно-резонансной томографии [40, 52].

Локальное лечение *BRCA*-ассоциированного РЯ. При опухолях низкой степени злокачественности (FIGO I–IIa) основным методом лечения РЯ являются циторедуктивные операции, которые эффективны

в 70 % случаев. Опухоли высокой степени злокачественности редко выявляются на ранней стадии, в большинстве случаев диагностируются IIb–IV стадии (FIGO), что помимо циторедукции требует проведения системного лечения. Циторедуктивные операции при РЯ играют двойную роль, включающую как оценку стадии процесса, так и лечебное воздействие. Необходимо отметить, что основным фактором, влияющим на выживаемость носителей мутации, является степень циторедукции. Пятилетняя безрецидивная выживаемость носителей без резидуальной опухоли и с резидуальной опухолью равняется 50 и 18 % соответственно [53].

При неоперабельном процессе может быть рекомендовано неoadъювантное лечение. В рандомизированном исследовании AGODESKTOPIII/ENGOT показано, что у определенной группы больных с рецидивами платиночувствительного РЯ 2-я линия лечения препаратами платины с последующей циторедуктивной операцией позволяет увеличить время без прогрессирования на 5,6 мес по сравнению с больными без хирургического вмешательства (19,6 мес против 14 мес) [54].

Данные по эффективности внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) при РЯ противоречивы. В рандомизированном исследовании (OVHIPEC) W. J. van Driel и соавт. [55] 245 больных со стабилизацией процесса после 3 курсов терапии, включающей цисплатин + паклитаксел, подвергались либо циторедуктивной операции, либо HIPEC, которая была проведена 99 больным. Показатели медианы времени без прогрессирования и общей выживаемости при среднем периоде наблюдения, равном 4,7 года, оказались лучше в группе с HIPEC по сравнению с одной циторедуктивной операцией (14,2 мес против 10,7 мес и 45,7 мес против 33,9 мес соответственно). Частота токсических эффектов была схожей в обеих группах. Несмотря на хорошие результаты, данное исследование подверглось критике, касающейся методологии, дисбаланса в набранных группах, отсутствия четких критериев включения.

Ранее в 2015 г. L. M. Chiva и соавт. представили обзор, включающий результаты 22 исследований эффективности HIPEC у больных. На основании анализа этих работ не получено убедительных данных об улучшении показателей выживаемости при включении HIPEC в алгоритм лечения РЯ. Авторы сделали вывод о том, что данный метод пока не может быть стандартом лечения РЯ вне клинических испытаний [56]. Несмотря на данные выводы, интересно изучить эффективность данного метода у больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ.

Системное лечение больных с *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями репродуктивной системы

Системное лечение больных РМЖ. В отличие от спорадического РМЖ, системное лечение *BRCA*-ассоциированного РМЖ имеет свои особенности, прежде

всего обусловленные специфической чувствительностью к цитостатическим препаратам и таргетным агентам. Особое внимание длительное время уделялось изучению эффективности препаратов платины, которые успешно применяются при *BRCA*-ассоциированном РЯ.

Эффективность препаратов платины при наследственном раннем *BRCA*-ассоциированном РМЖ оценена в серии исследований. В работе В. Arun и соавт. больные как с *BRCA*-ассоциированным, так и со спорадическим РМЖ получали в неoadъювантном режиме схемы, включающие антрациклины, таксаны и препараты платины. Из 57 больных с мутацией *BRCA* в 26 (46 %) случаях был достигнут патоморфологический полный ответ [57]. В исследовании D. P. Silver и соавт. [58] 28 пациентов с ТНРМЖ в предоперационном периоде получали цисплатин 75 мг/м² 1 раз в 3 нед (4 цикла). Частота полного лекарственного патоморфоза (pCR) в исследовании достигла 22 %. Мутация *BRCA* выявлена только в 2 случаях, при этом у обоих больных зарегистрирован pCR. В исследовании Т. Byrski и соавт. [59] из 107 больных с герминальным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, получавших неoadъювантно цисплатин, в 61 % случаев достигнут pCR.

Таким образом, в нескольких исследованиях зарегистрировано положительное влияние препаратов платины при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ. Однако в протоколе GeparSixto в когорте из 50 больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ частота pCR в группе без карбоплатина равнялась 66,7 %, а в группе с добавлением карбоплатина – 65,4 %, что свидетельствует об отсутствии преимущества препаратов платины над комбинациями, включающими таксаны, антрациклины и ингибиторы VEGF. В данном исследовании статистически значимый эффект карбоплатина был достигнут в группе больных без мутации *BRCA1/2* [60]. При подгрупповом анализе в исследовании BrighTNess показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу в группе больных с мутацией *BRCA1/2* не увеличивает частоту pCR по сравнению с больными без мутации этих генов [61]. Исследование INFORM также не показало существенного преимущества в отношении частоты pCR и RCB0/1 в группе больных, получавших по поводу *BRCA*-ассоциированного РМЖ терапию цисплатином в неoadъювантном режиме по сравнению с комбинацией доксорубицин + циклофосфамид [62].

В результате монотерапия препаратами платины демонстрирует свою эффективность в неoadъювантном режиме. Однако добавление платины к стандартной химиотерапии не увеличивает частоту pCR у больных с мутацией генов *BRCA1/2*.

Эффективность карбоплатина при метастатическом ТНРМЖ оценена в исследовании TNT. В подгруппе больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ больные получали либо карбоплатин, либо доцетаксел. Достоверные преимущества в отношении частоты

объективных ответов (68 % и 33,3 % соответственно) и медианы времени без прогрессирования (6,8 мес и 4,4 мес соответственно) зарегистрированы в группе больных, получавших карбоплатин. В то же время не выявлено существенных отличий данных показателей в общей группе больных. Авторы работы заключают, что больные с *BRCA1/2*-ассоциированным метастатическим РМЖ могут быть кандидатами на платиносодержащую химиотерапию.

Прорывом в лечении злокачественных новообразований молочной железы и яичников явилось открытие роли поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) в репарации ДНК *BRCA*-ассоциированных опухолей. В случае мутации генов *BRCA* восстановление поврежденной ДНК путем гомологичной рекомбинации не происходит, что ведет либо к гибели клетки, либо к возникновению геномной нестабильности с последующим развитием опухоли. В такой ситуации восстановление ДНК происходит за счет активации альтернативных механизмов. Одна из ведущих ролей в таких альтернативных процессах восстановления ДНК принадлежит белкам PARP. В клинических испытаниях показано, что блокирование этих белков тормозит рост ряда опухолей, в том числе РМЖ и РЯ.

Эффективность PARP-ингибиторов доказана в ряде крупных исследований. В рандомизированном исследовании OlympiAD оценена эффективность олапариба ($n = 205$) по сравнению со стандартной ($n = 97$) монокимиотерапией (капецитабин, эрибулин или винорелбин) у больных с *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ, получавших не более 2 линий химиотерапии по поводу метастатической болезни. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась достоверно выше в группе олапариба по сравнению со стандартной химиотерапией (7,0 мес против 4,2 мес; $p < 0,001$). Частота объективных ответов также оказалась больше в 1-й группе, составив 59,9 и 28,8 % соответственно. Риск прогрессирования или смерти в группе больных, получавших олапариб, оказался на 42 % ниже, чем в контрольной группе [63].

В схожем по дизайну исследовании EMBRACA оценена эффективность нового PARP-ингибитора талазопариба. Больные с *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным неоперабельным или метастатическим РМЖ (получавшие не более 3 линий химиотерапии) были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: талазопариб (1 мг 1 раз в день, $n = 287$) или стандартная химиотерапия ($n = 144$) по выбору врача (капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин). Медиана выживаемости без прогрессирования, как и в предыдущем исследовании, оказалась достоверно выше в группе PARP-ингибитора по сравнению со стандартной химиотерапией (8,6 мес против 5,6 мес; $p < 0,001$). Частота объективных ответов была также выше в исследовательской группе, чем в контрольной (62,6 %

против 27,2 %; $p < 0,001$). Кроме того, в группе талазопариба отмечена более существенная отсрочка в наступлении клинически значимых нарушений по сравнению с группой стандартного лечения [64].

В 2020 г. представлены данные об эффективности и токсичности неoadъювантного режима лечения талазопарибом у больных с операбельным *BRCA*-ассоциированным HER2-отрицательным РМЖ (исследование NCT03499353). Двадцать пациентов на предоперационном этапе получали талазопариб по 1 мг в день на протяжении 6 мес. В послеоперационном периоде назначалось адъювантное лечение по выбору врача. Первичной конечной точкой исследования явилась оценка степени патоморфологического регресса по критериям RCB. В результате RCB0 зарегистрирован в 53 % случаев, а RCB0/I – в 63 %. Однако терапия талазопарибом сопровождалась серьезными токсическими эффектами, среди которых лидирующую позицию заняла анемия, которая потребовала переливания крови в 8 случаях. Кроме того, зарегистрированы нейтропения, тромбоцитопения, умеренная тошнота и слабость. Достижение pCR у половины включенных в исследование больных с герминальными мутациями *BRCA1/2* убедительно показало эффективность 6-месячного цикла лечения талазопарибом. При этом эффекты зарегистрированы как при ТНРМЖ, так и при ER-положительных опухолях вне зависимости от характера мутации генов *BRCA*. Вопрос о характере и необходимости адъювантного лечения больных, достигших pCR на фоне неoadъювантной терапии талазопарибом, пока остается открытым [65].

Представлены новые сведения об эффективности еще одного PARP-ингибитора велипариба у больных с ранним и распространенным *BRCA*-ассоциированным РМЖ. В исследовании BROCADE3 было включено 513 больных с метастатическим РМЖ после 2 линий лечения. Пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, которые получали комбинацию карбоплатин + паклитаксел с добавлением либо велипариба, либо плацебо. Медиана времени без прогрессирования оказалась достоверно лучше в группе велипариба по сравнению с контрольной группой и равнялась 14,5 и 12,6 мес соответственно ($p = 0,0016$). Существенной разницы в частоте побочных эффектов в исследуемых группах не зарегистрировано [66].

В исследовании BrighTNess оценена эффективность велипариба при раннем ТНРМЖ. Более 600 больных были рандомизированы в 3 группы, получавшие неoadъювантную химиотерапию: паклитаксел + карбоплатин + велипариб, паклитаксел + карбоплатин и один паклитаксел. Частота pCR составила 53, 58 и 31 % соответственно. Разница между 1–2-й и 3-й группами оказалась статистически значимой, а между 1-й и 2-й – недостоверной. Последнее говорит о том, что рост частоты pCR связан с добавлением к паклитакселу

карбоплатина, а не велипариба. При подгрупповом анализе выявлен небольшой рост частоты pCR у больных с герминальной мутацией *BRCA*, получавших велипариб. Таким образом, добавление велипариба, в отличие от карбоплатина, не привело к увеличению частоты pCR [61].

В исследовании TBCRC 048 оценена эффективность олапариба у больных с метастатическим РМЖ, сопровождающимся дефектом гомологичной рекомбинации, т.е. соматическими или герминальными мутациями генов *BRCA1/2*, а также другими (не *BRCA1/2*) мутациями (*PALB2*, *ATM*, *CHEK2*). Пациенты, ранее получавшие не более 2 линий лечения, были разделены на 2 когорты: 1) больные с мутацией генов *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*; 2) больные с мутацией *BRCA1/2*. Все пациенты получали олапариб 300 мг дважды в день до прогрессирования. Первичная конечная точка исследования – оценка частоты объективных ответов, вторичная – частота клинической выгоды и выживаемость без прогрессирования. Частота объективных ответов в когортах равнялась 33 и 2,31 % соответственно. Убедительный ответ зарегистрирован лишь при герминальной мутации *PALB2* (82 %) и соматической мутации *BRCA1/2* (50 %). Медиана времени до прогрессирования при данных мутациях равнялась 13,3 и 6,3 мес соответственно. Не зарегистрировано объективных ответов при изолированных мутациях *ATM* и *CHEK2*.

Полученные в исследовании данные еще раз подтверждают целесообразность исследования геномного профиля опухоли и оценки наследственных мутаций у женщин с метастатическим РМЖ для выявления предиктивных маркеров чувствительности к PARP-ингибиторам. Необходимо отметить, что герминальные мутации *PALB2*, помимо РМЖ, встречаются при РЯ и раке поджелудочной железы. То есть больные РЯ с данной мутацией также могут быть потенциальными кандидатами для терапии PARP-ингибиторами. Кроме того, в исследовании J.J. Gruber и соавт. зарегистрировано 2 объективных ответа у больных с *PALB2*-ассоциированным распространенным РМЖ, подвергавшихся терапии талазопарибом [67].

Системное лечение больных РЯ. Стандартом лечения больных с локальными и диссеминированными формами РЯ является комбинация препаратов платины с таксанами вне зависимости от статуса *BRCA*. При распространенных стадиях или рецидиве может быть добавлен бевацизумаб, что значительно повышает показатели выживаемости.

При рецидиве заболевания в качестве поддерживающей терапии *BRCA*-ассоциированного платиночувствительного РЯ высокую эффективность показала PARP-ингибиторы.

В рандомизированном исследовании III фазы SOLO-1 оценена эффективность олапариба после платиносодержащей химиотерапии у первичных больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ (FIGO III–IV). Больные

($n = 391$) с серозным и эндометриоидным РЯ с клинически полным и частичным ответом на фоне химиотерапии были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: олапариб 300 мг или плацебо в течение 2 лет. При среднем периоде наблюдения 41 мес медиана времени без прогрессирования в группе плацебо равнялась 41,9 мес, а в группе получающих олапариб еще не достигнута. Клинически значимых отличий в качестве жизни пациентов в изученных группах не выявлено. Из-за токсичности пришлось прервать терапию олапарибом у 12 % пациентов [68].

Эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии продемонстрирована в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании II фазы Study 19. В исследование включено 265 больных с рецидивами платиночувствительного серозного РЯ высокой степени злокачественности. Монотерапия олапарибом (400 мг, в капсулах, 2 раза в день) сопровождалась более длительной медианой выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо (8,4 мес против 4,8 мес) [69]. Максимальный эффект был достигнут у больных с мутацией *BRCA*, у которых данный показатель составил 11,2 мес. Общая выживаемость в данной группе также была выше по сравнению с плацебо, однако статистически значимой разницы между группами не зарегистрировано.

В схожем по критериям включения и дизайну рандомизированном исследовании SOLO2/ENGOT-Ov21 медиана времени без прогрессирования также оказалась больше в группе больных, получавших олапариб, по сравнению с группой плацебо (19,1 мес против 5,5 мес соответственно) [70].

В настоящее время получены данные об эффективности еще 2 PARP-ингибиторов при РЯ: рукапариба и нирапариба. В исследовании ENGOT-OV16/NOVA 553 больных, в том числе 203 с платиночувствительным *BRCA*-ассоциированным РЯ, получали по поводу рецидива либо нирапариб, либо плацебо. Препарат оказался эффективен вне зависимости от наличия герминальной мутации *BRCA*, однако показатели медианы времени без прогрессирования оказались лучше при наследственном РЯ по сравнению со спорадическим (21 мес и 12,9 мес соответственно) [71]. Кроме того, при дальнейшем анализе показано, что препарат эффективен вне зависимости от предшествующей чувствительности к препаратам платины [72].

Данные по эффективности рукапариба в качестве поддерживающей терапии получены в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы ARIELIII. В испытание включено 564 пациента, ранее получавших не менее 2 линий платиносодержащей химиотерапии по поводу местно-распространенного эндометриоидного или серозного РЯ. У больных выполнен анализ на наличие не только мутаций *BRCA*, но и других мутаций, определяющих дефицит гомологичной

рекомбинации, а также потерю гетерозиготности генома (loss of heterozygosity, LOH). Медиана времени без прогрессирования в когорте больных с мутацией *BRCA* оказалась выше в исследовательской группе (16,6 мес), чем группе плацебо (5,4 мес). У больных с дефицитом гомологичной рекомбинации данный показатель составил 13,6 и 5,4 мес соответственно. Необходимо отметить, что в исследование вошли больные с частичным регрессом (резидуальной опухолью) на фоне платиносодержащей терапии, и часть из них достигла полного клинического ответа. Кроме того, в исследовании подтверждено, что уровень LOH может быть использован в качестве маркера чувствительности опухоли к рукапарibu, так как были зарегистрированы высокие показатели выживаемости без прогрессирования при сочетании «дикого» типа (без мутации) *BRCA* и высокого уровня LOH. Однако авторы отмечают, что часть больных с низким уровнем LOH также может быть чувствительна к рукапарibu [73].

В результате в соответствии с полученными в исследованиях данными все больные РМЖ и РЯ, особенно те, которым планируется лечение PARP-ингибиторами, должны подвергаться тестированию на наличие мутаций *BRCA1/2*. Кроме того, необходимо учитывать, что 40 % от всех мутаций *BRCA* – соматические, что говорит о необходимости тестировать и опухолевую ткань для поиска мутаций [74].

Однако статус *BRCA1/2* не всегда коррелирует с чувствительностью к PARP-ингибиторам, что требует поиска других биомаркеров. В частности, эффект PARP-ингибиторов при РЯ регистрируется в группе больных без мутации *BRCA1/2*. Как указано выше, в соответствии с механизмом действия PARP-ингибиторы работают в условиях дефекта системы репарации ДНК опухолевых клеток, в том числе при дефиците гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD), т. е. при самых разнообразных герминальных и соматических мутациях, включающих *BRCA1/2*, *ATM*, *FANC*, *CHK2*, *RAD51 B/C* и *CDK12*. По данным D.R. Hodgson и соавт. (2018), зарегистрировано достоверное увеличение выживаемости пациентов

с вышеуказанными мутациями (не включая *BRCA1/2*) при условии проведения таргетной терапии PARP-ингибиторами. Такие мутации встречаются примерно у половины больных со злокачественными опухолями яичников, т. е. чаще, чем мутации *BRCA1/2* [75].

Таким образом, PARP-ингибиторы могут быть эффективны не только при *BRCA*-ассоциированном РМЖ или РЯ, но и при наличии других мутаций, что расширяет показания к назначению данной группы препаратов.

Заключение

Все больные с диагнозом РМЖ или РЯ нуждаются в тестировании на наличие мутаций высокой пенетрантности. Эти мутации влияют на прогноз заболевания и отчасти определяют тактику лечебных мероприятий.

Хотя четкого алгоритма лечения больных с первично-множественными опухолями в настоящее время нет, тем не менее лечебная тактика при наследственных формах РМЖ и РЯ имеет свои особенности и во многом зависит от варианта мутации, последовательности возникновения опухолей, стадии заболевания.

Техника хирургического лечения при первично-множественных и соматических опухолях схожа, однако объем операции может различаться. При наследственном РМЖ высока вероятность развития контралатерального РМЖ, а также местного рецидива после 10-летнего периода наблюдения. Все это не исключает возможности органосохраняющего лечения, однако требует рассмотрения вопроса, касающегося выполнения мастэктомии пораженной молочной железы и профилактической операции с противоположной стороны.

Системное лечение первично-множественных опухолей включает терапию препаратами платины, которые обладают высокой эффективностью при РЯ и однозначной – при *BRCA*-ассоциированном РМЖ. Таргетная терапия PARP-ингибиторами подтвердила свою значимость в рандомизированных исследованиях эффективности лечения распространенных *BRCA*-ассоциированных форм РМЖ и РЯ и сейчас становится наиболее привлекательной опцией лечения первично-множественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году: заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018: incidence and mortality. Ed. by A. D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in *BRCA*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):443–55. DOI: 10.1007/s10549-014-2890-1.
3. Берштейн Л.М. Роль экстрагонадных эстрогенов и гормональный канцеро-генез. Вестник Российской академии медицинских наук 2007;(8):54. [Bershteyn L.M. Role of extragonadal estrogens and hormonal carcinogenesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2007;(8):54. (In Russ.)].
4. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270–82. DOI: 10.1056/NEJMra050776.

5. Chang E.C., Frasar J., Komm B. et al. Impact of estrogen receptor β on gene networks regulated by estrogen receptor α in breast cancer cells. *Endocrinology* 2006;147:4831–42.
6. Mungenast F., Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:192.
7. Schuler-Toprak S., Moehle C., Skrzypczak M. et al. Effect of estrogen receptor beta agonists on proliferation and gene expression of ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2017;17:319.
8. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. et al. Ten-year survival in patients with *BRCA1*-negative and *BRCA1*-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3191–6.
9. Foulkes W.D., Chappuis P.O., Wong N. et al. Primary node negative breast cancer in *BRCA1* mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol* 2000;11:307–13.
10. Moller P., Evans D.G., Reis M.M. et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to *BRCA* mutation status. *Int J Cancer* 2007;121:1017–20.
11. Lee E.H., Park S.K., Park B. et al. Effect of *BRCA1/2* mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:11–25.
12. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:90.
13. Tryggvadottir L., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H. et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with *BRCA2* mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:375–84.
14. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X. et al. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):211–20.
15. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307:382–90.
16. Majdak E.J., Debnick J., Milczek T. et al. Prognostic impact of *BRCA1* pathogenic and *BRCA1/BRCA2* unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104:1004–12.
17. Cunningham J.M., Cicek M.S., Larson N.B. et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by *BRCA1*, *BRCA2*, and *RAD51C* status. *Sci Rep* 2014;4:4026.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307(4):382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20.
19. Nyman D.M., Zhou Q., Iasonos A. et al. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer* 2012;118:3703–9.
20. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306:1557–65.
21. Vencken P.M., Reitsma W., Kriege M. et al. Outcome of *BRCA1*-compared with *BRCA2*-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. *Ann Oncol* 2013;24:2036–42.
22. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian: a report from the Australia ovarian cancer study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2654–63.
23. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K. et al. “*BRCAness*” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:5530–6.
24. McLaughlin J.R., Rosen B., Moody J. et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in *BRCA1* or *BRCA2*. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:141–8.
25. Candido-dos-Reis F.J., Song H., Goode E.L. et al. Germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:652–7.
26. Kurta M.L., Edwards R.P., Moysich K.B. et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:4102–12.
27. Vencken P.M., Kriege M., Hoening M. et al. The risk of primary and contralateral breast cancer after ovarian cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers: implications for counseling. *Cancer* 2013;119:955–62.
28. Domchek S.M., Jhaveri K., Patil S. et al. Risk of metachronous breast cancer after *BRCA* mutation-associated ovarian cancer. *Cancer* 2013;119:1344–8.
29. Gangi A., Cass I., Paik D. et al. Breast cancer following ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *JAMA Surg* 2014;149:1306–13.
30. Zhang W., Zhang W., Lin Z. et al. Survival outcomes of patients with primary breast cancer following primary ovarian cancer. *Med Sci Monit* 2019;25:3869–79.
31. Gangi A., Cass I., Paik D. et al. Breast cancer following ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *JAMA Surg* 2014;149(12):1306–13.
32. Zaaier L.H., van Doorn H.C., Mourits M.J. et al. Outcome of ovarian cancer after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2016;115(10):1174–8.
33. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75.
34. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;8(8):CD012464. DOI: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
35. Heemskerck-Gerritsen B.A.M., Seynaeve C., Van Asperen C.J. et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy *BRCA1/2* mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):djv033. DOI: 10.1093/jnci/djv033.
36. Heemskerck-Gerritsen B.A.M., Rookus M.A., Aalfs C.M. et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136(3):668–77. DOI: 10.1002/ijc.29032.
37. Soenderstrup I.M.H., Laenkholt A.V., Jensen M.B. et al. Clinical and molecular characterization of *BRCA*-associated breast cancer: Results from the DBCG. *Acta Oncol* 2018;57:95–101.
38. Schmidt M.K., van den Broek A.J., Tollenaar R.A. et al. Breast cancer survival of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw329. DOI: 10.1093/jnci/djw329.
39. Van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93:287–92.
40. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(18):2080–106.
41. Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007;11:103–5.
42. National Research Genome Institute (NIH). Learning about the BRCAX study. Available at: <http://www.genome.gov/10000532>.
43. Eisen A., Lubinski J., Klijn J. et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variant carriers: international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491–6.

44. Robson M.E., Chappuis P.O., Satagopan J. et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on *BRCA1/BRCA2* mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004.
45. Kirova Y.M., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to *BRCA1* and *BRCA2* mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304–11.
46. Brekelmans C.T., Tilanus-Linthorst M.M., Seynaeve C. et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from *BRCA2*-, *BRCA1*- and non-*BRCA1/2* families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007;43:867–76.
47. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in *BRCA1/2*-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2437–43. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7888.
48. Pierce L.J., Phillips K.A., Griffith K.A. et al. Local therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):389–98. DOI: 10.1007/s10549-010-0894-z.
49. Nilsson M.P., Hartman L., Kristofferson U. et al. High risk of in-breast tumor recurrence after *BRCA1/2*-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:571–8.
50. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet* 2002;359(9316):1471–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08434-9.
51. Van den Broek A.J., Schmidt M.K., van 't Veer L.J. et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of *BRCA1/2* mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. *Ann Surg* 2019;270:364–72.
52. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021. Российское общество онкоммаммологов. Версия 2.0. [Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer 2021. Russian Association of Oncological Mammology. Version 2.0. (In Russ.)].
53. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260–5.
54. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl): abstract 5501.
55. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230–40.
56. Chiva L.M., Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136(1):130–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.072.
57. Arun B., Bayraktar S., Liu D.D. et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in *BRCA* mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3739–46.
58. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145–53.
59. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:401–5.
60. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1378–85.
61. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509.
62. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol* 2020;38(14):1539–48.
63. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoal706450. Erratum in: *N Engl J Med* 2017;377(17):1700.
64. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753–763
65. Litton J.K., Scoggins M.E., Hess K.R. et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline *BRCA* pathogenic variant. *J Clin Oncol* 2020;38(5):388–94.
66. Diéras V., Han H.S., Kaufman B. et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in *BRCA*-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269–82.
67. Gruber J.J., Afghahi A., Hatton A. et al. Talazoparib beyond *BRCA*: A phase II trial of talazoparib monotherapy in *BRCA1* and *BRCA2* wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. *J Clin Oncol* 2019;37:3006.
68. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495–505.
69. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382–92.
70. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84.
71. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64.
72. Del Campo J.M., Matulonis U.A., Malander S. et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2968–73.
73. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–61.
74. Vos J.R., Fakkert I.E., de Hullu J.A. et al. OPA Working Group. Universal tumor DNA *BRCA1/2* testing of ovarian cancer: Prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(2):161–9.
75. Hodgson D.R., Dougherty B.A., Lai Z. et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the *BRCA* genes. *Br J Cancer* 2018;119:1401–9.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

Вклад авторов

В.В. Семиглазов, А.Э. Протасова, Г.К. Каликеев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.V. Semiglazov, A.E. Protasova, G.K. Kalikeev: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.12.2020. Принята к публикации: 27.01.2021.

Article received: 21.12.2020. Accepted for publication: 27.01.2021.

Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени

М.С. Князева^{1,2}, Т.С. Присяжная³, Л.М. Забегина^{1,2}, О.А. Смирнова¹, А.А. Михетько¹,
И.В. Берлев^{1,3}, А.В. Малек^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ООО «Онкосистема»; Россия, 143026 Москва, инновационный центр «Сколково», ул. Луговая, 4, стр. 9, пом. 16;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

Контакты: Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com

Введение. В настоящее время не существует надежных маркеров прогноза течения дисплазии цервикального эпителия легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL). В научной литературе представлены разноречивые рекомендации относительно тактики ведения пациенток молодого возраста с цитологическим диагнозом LSIL. Прогрессирование дисплазии и развитие рака шейки матки ассоциированы с характерными изменениями профиля экспрессии микроРНК в клетках цервикального эпителия.

Цель исследования — оценить прогностическое значение микроРНК клеток цервикального эпителия при LSIL.

Материалы и методы. Материалами исследования служили образцы (цитологические мазки), полученные от пациенток с диагнозом LSIL ($n = 36$), но с разным течением заболевания в течение последующих 6–12 мес. Анализ экспрессии микроРНК был проведен методом «двухфланговой» обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакции.

Результаты. Уровни экспрессии miR-126, miR-21, miR-1246, miR-182 статистически значимо различались в сравниваемых группах, но прогностическая значимость анализа отдельных молекул была низкой ($AUC < 0,65$). Расчет соотношений концентраций реципрокных пар микроРНК позволил повысить прогностическую значимость анализа. При ROC-анализе таких соотношений (miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182) получены следующие значения: AUC 0,82–0,89; чувствительность 0,71–0,92; специфичность 0,86.

Выводы. Анализ панели маркерных молекул микроРНК в материале цервикального эпителия и расчет соотношений концентраций реципрокных пар является перспективным методом прогноза течения LSIL.

Ключевые слова: рак шейки матки, дисплазия легкой степени, прогноз, микроРНК, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

Для цитирования: Князева М.С., Присяжная Т.С., Забегина Л.М. и др. Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени. Опухоли женской репродуктивной системы 2020; 16(4):66–75.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-66-75



Prognostic value of microRNA assessment in cervical epithelial cells of patients with mild dysplasia

M.S. Knyazeva^{1,2}, T.S. Prisyazhnaya³, L.M. Zabegina^{1,2}, O.A. Smirnova¹, A.A. Mikhetchko¹, I.V. Berlev^{1,3}, A.V. Malek^{1,2}

¹N.N. Petrov National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Oncosystem LLC; 4/9 office 16, Lugovaya St., Innovation center "Skolkovo", Moscow 143026, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia

Background. Currently, there are no reliable markers for the prognosis of the low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) of the cervical epithelium. Scientific literature provides with inconsistent recommendations regarding the management of the young patients with a cytological diagnosis of LSIL. The progression of cervical dysplasia and the development of cervical cancer are associated with characteristic alterations of the microRNA expression profile.

Objective: to assess the prognostic value of microRNA in LSIL.

Materials and methods. Samples (cytological smears) obtained from patients diagnosed with LSIL ($n = 36$), but with a different course of the disease over the next 6–12 months. Analysis of miRNA expression was carried out by the method of “two-tailed” reverse transcription and subsequent PCR.

Results. The expression level of miR-126, miR-21, miR-1246, miR-182 was statistically significantly different in the compared groups, but the predictive value of the analysis of individual molecules was low ($AUC < 0.65$). Calculation of the concentration ratios of the “reciprocal” pairs of microRNAs made it possible to obtain a more effective prognostic marker. ROC analysis of such ratios (miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182) yielded AUC values: 0.82–0.89, sensitivity: 0.71–0.92; specificity: 0.86.

Conclusions. Analysis of a panel of microRNA marker molecules in the material of the cervical epithelium and calculation of the concentration ratios of “reciprocal” pairs is a promising method for prognosis of LSIL course.

Key words: cervical cancer, low-grade squamous intraepithelial lesion, prognosis, microRNA, reverse transcription polymerase chain reaction

For citation: Knyazeva M.S., Prisyazhnaya T.S., Zabegina L.M. et al. Prognostic value of microRNA assessment in cervical epithelial cells of patients with mild dysplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):66–75. (In Russ.).

Введение

Рак шейки матки занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости среди женщин [1]. Особенностью этого заболевания является хорошо изученная стадийность его развития, которая определяет возможность диагностики и лечения так называемых предраковых изменений цервикального эпителия, или дисплазий. Термином «дисплазия» обозначают изменения пролиферативной активности клеток, развитие ядерной атипии, утрату нормальной слоистой структуры цервикального эпителия без поражения базальной мембраны [2]. В 2001 г. для классификации изменений цервикального эпителия была предложена двухстадийная система (дисплазия цервикального эпителия легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) и дисплазия цервикального эпителия тяжелой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)) [3], которая в настоящее время широко используется для описания цитологических мазков [4] и постепенно адаптируется для гистологической диагностики [5]. Традиционная трехстадийная система (цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II и III степени (cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade I, grade II, grade III: CIN1, CIN2, CIN3)) описания гистологических изменений имеет определенные преимущества, поэтому до настоящего времени применяется в практической гинекологии [6].

Распространенность LSIL варьирует в диапазоне от 1,6 до 7,7 % женской популяции репродуктивного возраста [7], что указывает на социальную значимость разработки и применения четких алгоритмов ведения таких пациенток. Так как в большинстве случаев LSIL наблюдается спонтанная ремиссия, рекомендации Всемирной организации здравоохранения и национальные клинические рекомендации не предполагают активных лечебных мероприятий [8–10]. В целом врачебное внимание фокусируется на задаче выделения из общей популяции пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания и развития HSIL. К факторам, которые должны учитываться лечащим врачом при оценке необходимости дополнительных диагностических процедур у пациенток с LSIL, относят возраст, статус/длительность персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ), гинекологический анамнез. Дополнительные диагностические процедуры могут включать кольпоскопию, биопсию отдельных участков или выскабливание цервикального канала с последующим анализом полученного материала. При этом характер факторов

риска, определяющих врачебную тактику, оставляет пространство для объективных ошибок. Исследования, проведенные с целью выработки оптимальных клинических алгоритмов, дают разные результаты, что подтверждает проблематичность ситуации.

Например, оценка связи риска прогрессирования заболевания и использованных лечебно-диагностических подходов была проведена у 53 тыс. женщин с диагнозом LSIL [11]. Результаты работы показали оправданность активной лечебной тактики, включая криотерапию и конизацию, в группе молодых пациенток. Похожие выводы были сделаны авторами аналогичных по дизайну исследований [12, 13]. Другие, не менее авторитетные коллективы публикуют результаты, указывающие на отсутствие объективной необходимости углубленного скрининга среди молодых женщин и активного лечения LSIL [14, 15]. В целом обзор литературы выявляет отсутствие четких критериев прогноза течения LSIL и выбора тактики ведения таких пациенток, что определяет необходимость поиска новых маркеров.

МикроРНК – класс молекул, участвующих в эпигенетической регуляции биологии клеток. Процесс неопластической трансформации цервикального эпителия сопровождается изменением профиля экспрессии и активности этих молекул [16], что указывает на их возможный диагностический и/или прогностический потенциал.

Целью данного исследования была оценка возможности прогноза течения LSIL путем анализа микроРНК из клеток цервикального мазка.

Материалы и методы

Этические и правовые аспекты. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы (№ АА-АА-А18-118012390157-2), план которой был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова». Все пациентки, материал которых был использован в работе, подписали информированное согласие на участие в исследовании. При формировании групп сравнения и анализе результатов клинические данные были деперсонализированы.

Клинический материал. В исследовании использовали стекла с цитологическими мазками от 36 пациенток в возрасте 18–45 лет, проходивших лечение по поводу LSIL в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», женской

консультации № 8 СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68» и женской консультации № 19 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 44» в период с ноября 2017 г. по февраль 2019 г. На основании данных повторного цитологического исследования, проведенного через 6–12 мес, пациенток распределяли на 2 группы. В 1-ю группу (LSIL-stable) вошли 24 женщины с сохраняющимися LSIL, 2-ю группу (LSIL-progress) составили 12 пациенток, у которых при повторном цитологическом исследовании наблюдалось развитие HSIL.

Цитологическое исследование. Цитологические препараты соскобов экто- и эндоцервикса окрашивали гематоксилином — эозином, затем проводили микроскопию мазков (микроскоп Olympus BX-46 с системой визуализации и анализа микроизображений). Отбирали препараты с цитологическими признаками LSIL. По каждому препарату было получено 2 независимых цитологических заключения, образцы с противоречивыми диагнозами были исключены из исследования.

Выделение ДНК/РНК со стекол с цитологическими мазками. Материал мазка лизировали на стекле и перенесли в пробирку в соответствии с ранее описанным протоколом [17], центрифугировали при 10000g 10 мин для седиментации клеточного детрита, чистый лизат (550 мкл) отбирали и добавляли к нему 550 мкл изопропанола и 20 мкл магнитных частиц (ООО «Силекс», Россия), перемешивали на вортексе и инкубировали при комнатной температуре 10–15 мин. Нуклеиновые кислоты, сорбированные на магнитных частицах, промывали, высушивали и элюировали согласно протоколу [17]. Концентрацию и качество выделенной РНК оценивали на спектрофотометре NanoPhotometr N50 (Implen, Германия).

Анализ ДНК/микроРНК. Анализ микроРНК проводили методом обратной транскрипции (ОТ) и последующей полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для оценки профиля экспрессии 85 молекул, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний, использовали реагенты компании Qiagen/Exiqon (США): miRCURY LNA Universal RT microRNA Polyadenylation and cDNA synthesis Kit, Cancer Focus microRNA PCR Panels, ExiLent SYBR Green master mix. Для анализа отдельных молекул микроРНК использовали реагенты серии ALL-MIR (Algimed Techno, Беларусь). Исследования проводили в соответствии с протоколами производителей на аппарате CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Оценку статуса инфицирования ВПЧ выполняли с помощью набора «ДНК ВПЧ ВКР скрин» (14 серотипов без дифференцирования) производства компании «Вектор Бест» (Россия).

Математический и статистический анализ результатов. Поиск пар таких молекул микроРНК, экспрессия которых имела разнонаправленный (реципрокный) характер изменения в сравниваемых группах, вычисление соотношения их концентраций в отдельных

образцах и оценку прогностической значимости этого параметра проводили с помощью специально созданного программного алгоритма. Реципрокные пары формировались как все возможные комбинации 16 тестируемых микроРНК. Общее количество анализируемых пар рассчитывалось по формуле $P_n = \frac{n!}{(n-r)!}$ (ряд упорядоченных наборов микроРНК размера R без замены из общего набора исследованных микроРНК размера N = 16). Для каждой пары были определены значения соотношений эффективности амплификации ($\text{Ratio} = 2^{Ct(miR-A) - Ct(miR-B)}$), которые использовались в качестве дискриминантного маркера. Прогностическую значимость каждого такого маркера оценивали с помощью ROC-анализа (построения ROC-кривой и вычисления значения AUC). Статистическую обработку результатов сравнения уровней экспрессии отдельных микроРНК в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (Mann—Whitney U-test).

Результаты

Поиск потенциально маркерных молекул. Для выбора потенциально маркерных молекул было использовано по 10 образцов РНК, выделенных из материала пациенток 2 групп: LSIL-stable и LSIL-progress. Образцы РНК в эквивалентных количествах были объединены в 2 пула, каждый из которых проанализирован путем последовательного проведения реакций полиаденилирования, неспецифической ОТ и ПЦР с целью «профайлинга» 85 молекул микроРНК. Значения пороговых циклов (Ct) >38 были исключены из анализа, техническая разница между результатами анализа 2 пулов была нивелирована с помощью межпланшетных калибраторов (interplate-calibrators), нормализация полученных данных выполнена относительно среднего арифметического значения Ct. Молекулы микроРНК, оценка экспрессии которых была результативна только в ходе анализа 1 пула, были исключены из анализа, оставшиеся молекулы были ранжированы в порядке убывания значения разницы уровня экспрессии между 2 образцами. Для дальнейшей работы были выбраны 16 молекул, уровень экспрессии которых в пулах LSIL-stable и LSIL-progress имел более чем 3-кратную разницу. Анализ данных литературы подтвердил вероятность участия этих молекул в развитии предраковых состояний и рака шейки матки (табл. 1).

Анализ экспрессии потенциально маркерных микроРНК. Уровень экспрессии каждой из 16 молекул был оценен с помощью реакции микроРНК-специфичной ОТ и последующей ПЦР. Специфичность ОТ обеспечивалась ОТ-праймером, клешнеобразная форма которого позволяла «связывать» молекулу микроРНК с 2 флангов. При этом в результате реакции ОТ синтезировалась молекула комплементарной ДНК, оба фланга которой имели микроРНК-специфичные участки связывания ПЦР-праймерами (рис. 1).

Таблица 1. Молекулы микроРНК, включенные в исследование

Table 1. MicroRNA included in the study

№ No.	МикроРНК MicroRNA	РНК-последовательность RNA sequence	Идентификатор Identifier	Источник литературы Reference
1	miR-10b-5p	UACCCUGUAGAACCGAAUUUGUG	MIMAT0000254	[18, 19]
2	miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG	MIMAT0000069	[20]
3	miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	MIMAT0000076	[21]
4	miR-29b-3p	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	MIMAT0000100	[22]
5	miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU	MIMAT0000255	[23, 24]
6	miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	MIMAT0000680	[25]
7	miR-126-3p	UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCG	MIMAT0000445	[26]
8	miR-143-3p	UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC	MIMAT0000435	[27]
9	miR-145-5p	GUCCAGUUUCCAGGAAUCCCU	MIMAT0000437	[21]
10	miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	MIMAT0000259	[21, 28]
11	miR-196b-5p	UAGGUAGUUCCUGUUGUUGGG	MIMAT0001080	[29, 30]
12	miR-200a-3p	UAACACUGUCUGGUAACGAUGU	MIMAT0000682	[31]
13	miR-200c-3p	UAAUACUGCCGGGUAUGAUGGA	MIMAT0000617	[32]
14	miR-205-5p	UCCUUCAUCCACCGGAGUCUG	MIMAT0000266	[33]
15	miR-375-3p	UUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGA	MIMAT0000728	[34]
16	miR-1246-5p	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG	MIMAT0005898	[35]

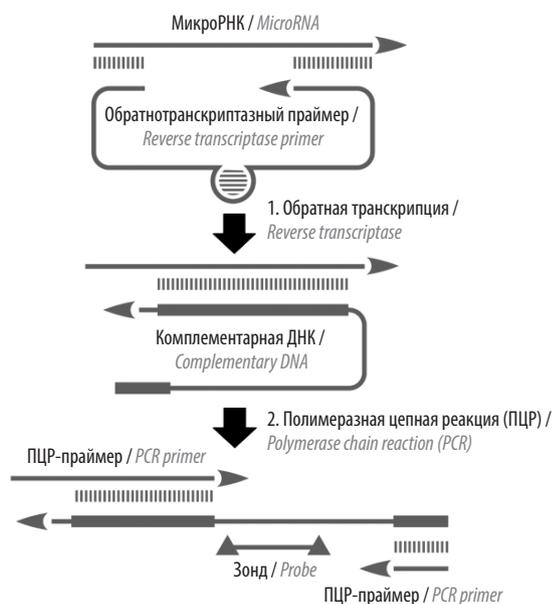


Рис. 1. Схема проведения анализа микроРНК методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией

Fig. 1. Scheme of miRNA analysis using polymerase chain reaction with reverse transcription

В целом, такая система количественного анализа микроРНК обеспечивала высокую специфичность, что было показано ранее [36, 37]. С целью подтверждения достаточной чувствительности метода для каждой системы был проведен анализ серии разведения синтетического аналога микроРНК. Результаты, полученные при анализе образцов РНК, выделенной из биологических образцов, во всех случаях укладывались в диапазон аналитической чувствительности системы. Репрезентативный пример такого анализа представлен на рис. 2.

Для снижения уровня технических погрешностей все анализы проводили в 3 повторах, результаты усредняли. Затем результаты, полученные после анализа экспрессии 16 молекул в 36 образцах (LSIL-stable, $n = 24$; LSIL-progress, $n = 12$), были нормализованы относительно среднеарифметического значения порогового цикла (576 значений). Далее для каждой молекулы были вычислены средние значения в группах LSIL-stable и LSIL-progress и коэффициенты осцилляции значений в рамках сравниваемых групп. Оценка статистической значимости наблюдаемых отличий экспрессионного поведения отдельных молекул была проведена методом Манна–Уитни. Полученные результаты представлены в табл. 2.

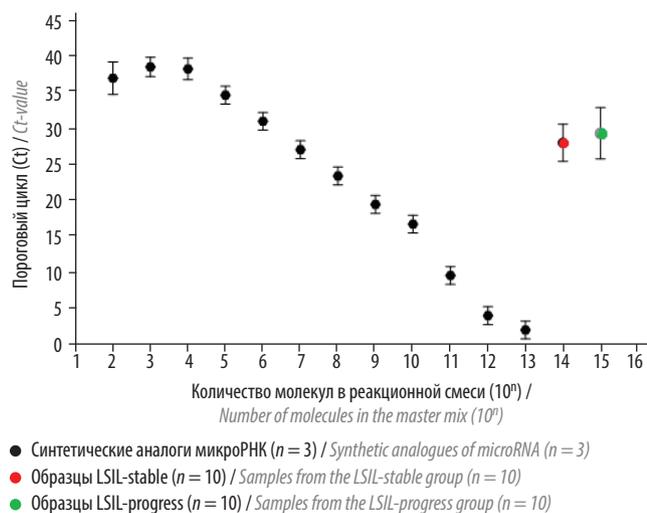


Рис. 2. Оценка аналитической эффективности системы для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в диапазоне концентраций синтетического аналога микроРНК-200а 102–1013 молекул/реакции
Fig. 2. Assessment of analytical efficiency of polymerase chain reaction with reverse transcription in the concentration range of synthetic analog of microRNA-200a 102–1013 molecules/reaction

Анализ данных позволяет описать разные варианты «экспрессионного поведения» молекул микроРНК. Так, в ряде случаев (miR-200c, miR-10b, miR-200a, miR-106b) наблюдался относительно стабильный уровень экспрессии во всех образцах: низкое значение коэффициента осцилляции и сходный уровень экспрессии в группах LSIL-stable и LSIL-progress. Активность этих молекул не коррелирует с прогнозом течения LSIL. Уровень экспрессии ряда молекул (miR-16, miR-205, miR-145, miR-34a, miR-196, miR-29b, miR-143) изменялся в относительно широком диапазоне значений, но сравнение групп LSIL-stable и LSIL-progress не выявило разницы, или она была статистически незначима. Нельзя исключить участие этих молекул в развитии LSIL, но вариабельный характер их экспрессионной активности не позволяет использовать их в качестве диагностических или прогностических маркеров. Для нескольких молекул были выявлены статистически значимые отличия уровней экспрессии в 2 сравниваемых группах. Так, экспрессия miR-126, miR-375, miR-21 и miR-1246 была выше, а экспрессия miR-182 – ниже в клетках цервикального эпителия пациенток, у которых за время наблюдения развилась HSIL (рис. 3).

Таблица 2. Результаты анализа экспрессии выбранных микроРНК в образцах групп LSIL-stable и LSIL-progress
Table 2. Expression of selected microRNA in samples of patients from the groups LSIL-stable and LSIL-progress

№ No.	МикроРНК MicroRNA	Относительный уровень экспрессии Relative expression level			Коэффициент осцилляции Oscillation coefficient	
		LSIL-stable	LSIL-progress	p	LSIL-stable	LSIL-progress
1	miR-126	1,51	3,36	0,04	3,56	1,58
2	miR-16	25,8	24,9	0,73	5,55	5,57
3	miR-182	0,01	0,003	0,004	5,82	3,76
4	miR-200c	2,97	2,44	0,63	3,94	3,49
5	miR-205	2,39	2,98	0,98	2,93	7,75
6	miR-375	0,04	0,20	0,40	9,15	2,30
7	miR-10b	0,25	0,20	0,12	3,31	2,14
8	miR-145	0,56	0,32	0,31	4,77	4,42
9	miR-34a	0,14	0,18	0,78	4,44	3,99
10	miR-21	0,27	0,73	0,05	5,48	4,73
11	miR-196	26,5	23,2	0,57	20,75	13,10
12	miR-200a	2,97	2,44	0,63	3,07	4,12
13	miR-106b	21,5	24,4	0,78	2,93	3,23
14	miR-29b	0,03	0,02	0,42	5,28	4,32
15	miR-1246	635	1452	0,04	6,15	3,76
16	miR-143	0,37	0,34	0,63	7,30	3,29

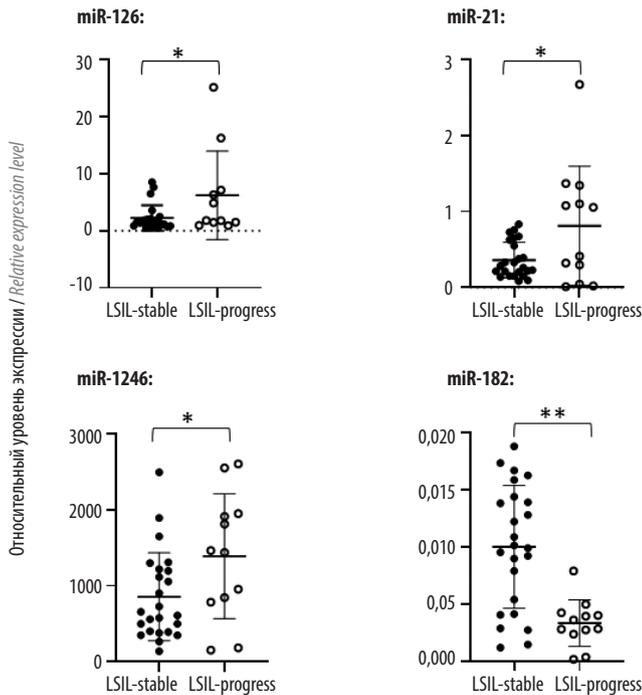


Рис. 3. Результаты оценки уровня экспрессии молекул микроРНК в материале пациенток 2 клинических групп методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Статистическая значимость оценена методом Манна–Уитни

Fig. 3. Level of microRNA expression in samples of patients from two clinical groups assessed using polymerase chain reaction with reverse transcription. Significance of differences was evaluated using the Mann–Whitney U-test

Но при оценке прогностического потенциала методом ROC-анализа ни для одной из этих молекул не было получено удовлетворительных результатов ($AUC > 0,65$).

Анализ прогностической значимости реципрокных пар микроРНК. Феномен сочетанных и разнонаправленных (реципрокных) изменений экспрессии 2 молекул микроРНК в процессе развития онкологических заболеваний был описан ранее [17, 38, 39]. В ряде исследований было показано, что анализ соотношения концентраций 2 молекул микроРНК, для которых характерны разнонаправленные опухолюассоциированные изменения экспрессионной активности, может иметь высокий диагностический потенциал. Более того, этот подход успешно применялся в ходе разработки метода диагностики HSIL и рака шейки матки путем расчета соотношений 2 молекул микроРНК (например, miR-126/miR-375) в материале цитологических мазков [40, 41]. В рамках данного исследования разработанный ранее алгоритм был применен для поиска реципрокных пар среди 16 выбранных молекул на основе анализа «сырых» экспрессионных данных. Важным преимуществом этого подхода является отсутствие необходимости нормализации, так как разработанная программа производит подсчет соотношений показателей эффективности экспрессии пар молекул в каждом отдельном образце. Поэтому такие соотношения

не зависят от качества материала, выделения РНК и других технических факторов и могут быть использованы в качестве диагностических и/или прогностических маркеров без предварительной нормализации результатов.

Подсчет соотношений уровней экспрессии (концентрации) 120 пар молекул был сделан с помощью разработанного алгоритма. Проведенный затем ROC-анализ показал, что соотношения уровней экспрессии в парах miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182 могут быть использованы в качестве маркеров прогноза течения LSIL и высокого риска развития HSIL. Так, значения AUC, вычисленные в ходе ROC-анализа расчетных значений соотношения концентраций в этих парах с использованием материала от 36 пациенток (LSIL-stable, $n = 24$; LSIL-progress, $n = 12$), составили 0,85; 0,80 и 0,74 соответственно (рис. 4).

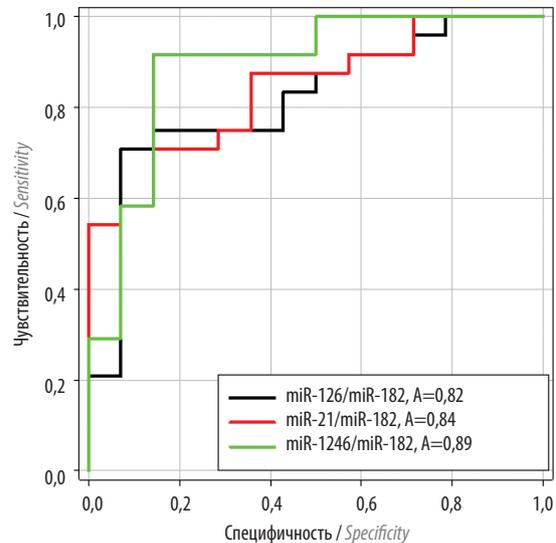


Рис. 4. Результаты ROC-анализа 3 реципрокных пар микроРНК

Fig. 4. Results of ROC analysis of 3 reciprocal microRNA pairs

Показатели прогностической значимости предложенных маркеров представлены в табл. 3. Согласно полученным данным, оценка уровня экспрессии 4 молекул микроРНК может быть предложена как дополнительный метод оценки прогноза течения LSIL.

Оценка влияния ВПЧ на прогноз течения LSIL. С учетом известной роли, которую играет ВПЧ в этиологии рака шейки матки, можно было предполагать, что прогноз клинического течения LSIL также может определяться или коррелировать с фактом инфицированности ВПЧ высокого онкогенного риска. Все образцы, включенные в исследование, были протестированы на присутствие вирусной ДНК, метод анализа позволял оценить наличие любого (любых) из 14 онкогенных ВПЧ. В группе LSIL-progress 58,3 % (7 из 12), а в группе LSIL-stable 62,5 % (15 из 24) образцов были ВПЧ-положительны. Количество образцов в группах сравнения не позволяет уверенно оценить разницу, но полученные результаты

Таблица 3. Показатели диагностической значимости расчетных показателей соотношений концентраций реципрокных пар микроРНК

Table 3. Diagnostic accuracy of estimated concentration ratios of reciprocal microRNA pairs

Реципрокная пара микроРНК Reciprocal microRNA pair	AUC	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	PPV, %	NPV, %	Аккуратность, % Accuracy, %
miR-126/miR-182	0,82	0,75	0,857	66,67	90,00	78,95
miR-21/miR-182	0,84	0,708	0,857	63,16	89,47	76,32
miR-1246/miR-182	0,89	0,917	0,857	85,71	91,67	89,47

не подтверждают привычный тезис о решающей роли ВПЧ в течении LSIL. В рамках данного исследования нам не удалось получить и проанализировать материал от пациенток группы LSIL-progress на момент проведения повторного цитологического исследования. Возможно, расширение групп сравнения и оценка динамики изменения профиля микроРНК и статуса инфицирования ВПЧ позволят сделать более конкретные выводы.

Обсуждение

Участие микроРНК в цервикальном карциногенезе доказано сотнями научных работ. С учетом интенсивности проводимых исследований и количества публикуемых результатов можно было бы ожидать появления в лабораторной и клинической практике новых диагностических подходов, основанных на анализе активности микроРНК. Но пока таких методов нет, поэтому важно понимать, какие именно проблемы фундаментального или технологического плана требуют решения.

Одной из основных проблем на пути внедрения методов анализа микроРНК в клиническую практику до недавнего времени была сложность детекции коротких молекул. До применения традиционной ПЦР короткая молекула микроРНК требует проведения не только ОТ (синтеза комплементарной ДНК), но и удлинения. Поиск оптимального подхода к решению этой задачи отражен в научной литературе [42, 43]. В 2017 г. была предложена очередная «новая» технология [36]. Основной особенностью этого метода была структура праймера для ОТ, который «связывал» молекулу микроРНК с 2 сторон (two-tailed reverse transcription), что существенно повышало специфичность детекции (см. рис. 1). В ходе данного исследования мы использовали именно эту систему, но наши эксперименты по оценке эффективности ОТ с ПЦР с разведениями синтетических молекул показали предел чувствительности метода. Как видно из рис. 2, при концентрации микроРНК $<10^4$ в 1 реакцию наблюдается стабильное значение эффективности амплификации. Этот феномен, вероятно, обеспечивается присутствием ОТ-праймера в реакционной смеси для ПЦР. Если диапазон измеряемых в биологических образцах концентраций

микроРНК не выходит за рамки чувствительности метода, описанная особенность не мешает его использованию. Но этот факт должен быть экспериментально проверен.

Другой проблемой, более фундаментального характера, является широкий диапазон изменений уровня активности (или концентрации) отдельных молекул, наблюдаемый как в клетках нормальных тканей, так и при патологических изменениях [44]. В отличие от бинарного характера диагностики ВПЧ интерпретация результатов анализа 1 молекулы микроРНК требует осторожности. Вероятным подходом к решению этой проблемы является поиск молекул с относительно стабильным уровнем экспрессии в клетках цервикального эпителия и одновременный анализ нескольких молекул микроРНК. В представленном исследовании минимальный разброс значений относительной концентрации (минимальный коэффициент осцилляции) наблюдался для miR-200a, miR-106b, miR-205, но для этих молекул не было показано существенной разницы среднего уровня экспрессии между сравниваемыми группами (см. табл. 2). Существенная разница между группами, наблюдавшаяся, например, для miR-1246 или miR-182, сочеталась с широким разбросом значений в рамках каждой группы (см. табл. 2, рис. 3). Идентификация микроРНК с оптимальным сочетанием указанных характеристик требует проведения более масштабных исследований.

Вариабельность нормальных показателей экспрессионной активности отдельных молекул микроРНК является причиной и третьего проблематичного аспекта. Традиционно экспрессионные данные требуют нормализации. Факт отсутствия надежных референсных молекул для нормализации данных анализа экспрессии микроРНК известен и широко обсуждается в научной литературе [45, 46]. В рамках представленной работы мы применили ранее предложенный метод решения этой задачи и показали, что расчетные показатели соотношения концентраций пар микроРНК с так называемым реципрокным характером экспрессионных изменений имеют высокий диагностический потенциал. В то время как ни одна из 16 включенных

в исследование молекул не могла быть использована как маркер для дискриминации 2 состояний LSIL-stable и LSIL-progress, соотношение концентраций реципрокных пар (miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182) позволяло дифференцировать 2 клинические группы с достаточно высокой степенью специфичности и чувствительности.

Выводы

1. Технология анализа микроРНК с помощью «двухфланговой» ОТ и последующей ПЦР с 2 микроРНК-специфичными праймерами обеспечивает достаточный уровень аналитической аккуратности оценки концентрации микроРНК в материале цервикального эпителия.

2. Из 16 молекул микроРНК, включенных в исследование, для 4 (miR-126, miR-21, miR-1246, miR-182) была показана статистически значимая разница

уровня экспрессии между группами LSIL-stable и LSIL-progress. Но в ходе оценки диагностической значимости полученных экспрессионных данных с помощью ROC-анализа значение AUC не превышало 0,65 ни в одном из 16 случаев.

3. Расчет соотношений концентраций реципрокных пар микроРНК позволяет получить новый диагностический маркер. При ROC-анализе таких соотношений (miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182) получены следующие значения: AUC 0,82–0,89; чувствительность 0,71–0,92; специфичность 0,86; предиктивное значение положительного результата 63,16–85,71 %; предиктивное значение отрицательного результата 89,47–91,67 %.

4. Анализ панели маркерных молекул микроРНК в материале цервикального эпителия и расчет соотношений концентраций реципрокных пар является перспективным методом прогноза течения LSIL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Cooper D.B., McCathran C.E. Cervical Dysplasia. StatPearls Publishing LLC, 2020.
3. Solomon D. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMA 2002;287(16):2114.
4. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. Acta Cytologica 2017;61(4–5):359–72.
5. Kurman R.J., Carcangi M.L., Harrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
6. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. Гинекология 2018;20(5):27–32. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. International algorithms used for the management of patients with cervical dysplasia. Ginekologiya = Gynecology 2018;20(5):27–32. (In Russ.)].
7. Flagg E.W., Torrone E.A., Weinstock H. Ecological Association of Human Papillomavirus Vaccination with Cervical Dysplasia Prevalence in the United States, 2007–2014. Am J Public Health 2016;106(12):2211–8.
8. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd edn. Copenhagen: World Health Organization, 2014.
9. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
10. Grigore M., Cruickshank M.E., Nieminen P. et al. National guidelines for management of cervical squamous intraepithelial lesion: A survey of European Federation for colposcopy members. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2021;256:46–50.
11. Tai Y.J., Chen Y.Y., Hsu H.C. et al. Clinical management and risk reduction in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based cohort study. PLoS One 2017;12(12):e0188203. DOI: 10.1371/journal.pone.0188203.
12. Firmhaber C., Swarts A., Goeieman B., Rakhombe N. et al. Cryotherapy reduces progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1 in South African HIV-infected women: A randomized, controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;76(5):532–8. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001539..
13. St-Martin G., Thamsborg L.H., Andersen B. et al. Management of low-grade cervical cytology in young women. Cohort study from Denmark. Acta Oncol 2020;1–8. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1831061.
14. Buick C., Jembere N., Wang L., Kupets R. Cervical screening and colposcopy management of women age 24 and under. J Obstet Gynaecol Can 2020;42(12):1518–24. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.06.013.
15. Min C.J., Massad L.S., Dick R. et al. Assessing physician adherence to guidelines for cervical cancer screening and management of abnormal screening results. J Low Genit Tract Dis 2020;24(4):337–42. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000558.
16. Pisarska J., Baldy-Chudzik K. MicroRNA-based fingerprinting of cervical lesions and cancer. J Clin Med 2020;9(11):3668.
17. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. и др. Повышение точности и информативности тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии опухолей молочной железы путем анализа микроРНК в материале цитологического мазка. Успехи молекулярной онкологии 2016;3(1):44–52. [Kolesnikov N.N., Titov S.E., Ver'yaskina Yu.A. et al. Improving the accuracy and informativeness of fine-needle aspiration biopsy of breast tumors by analyzing microRNA in the cytological smears. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2016;3(1):44–52. (In Russ.)].

18. Hou R., Wang D., Lu J. MicroRNA-10b inhibits proliferation, migration and invasion in cervical cancer cells via direct targeting of insulin-like growth factor-1 receptor. *Oncol Lett* 2017;13(6):5009–15.
19. Zou D., Zhou Q., Wang D. et al. The downregulation of microRNA-10b and its role in cervical cancer. *Oncol Res* 2016;24(2):99–108. DOI: 10.3727/096504016X14611963142173.
20. Ding Z., Liu S.J., Liu X.W. et al. MiR-16 inhibits proliferation of cervical cancer cells by regulating KRAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(20):10419–25. DOI: 10.26355/eurrev_202010_23393.
21. Okoye J.O., Ngokere A.A., Onyenekwe C.C., Erinle C.A. Comparable expression of miR-let-7b, miR-21, miR-182, miR-145, and p53 in serum and cervical cells: Diagnostic implications for early detection of cervical lesions. *Int J Health Sci* 2019;13(4):29–38.
22. Li Y., Zhang Z., Xiao Z. et al. Chemotherapy-mediated miR-29b expression inhibits the invasion and angiogenesis of cervical cancer. *Oncotarget* 2017;8(9):14655–65.
23. Zhu Y., Han Y., Tian T. et al. miR-21-5p, miR-34a, and human telomerase RNA component as surrogate markers for cervical cancer progression. *Pathol Res Practice* 2018;214(3):374–9.
24. Ribeiro J., Marinho-Dias J., Monteiro P. et al. miR-34a and miR-125b expression in hpv infection and cervical cancer development. *BioMed Res Int* 2015;2015:304584.
25. Fan Y., Sheng Y., Meng Y. et al. LncRNA PTENP1 inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2020;48(1):393–407. DOI: 10.1080/21691401.2019.1709852.
26. Xu J., Wang H., Wang H. et al. The inhibition of miR-126 in cell migration and invasion of cervical cancer through regulating ZEB1. *Hereditas* 2019;156(1):11.
27. Wang X. miR-143 is downregulated in cervical cancer and promotes apoptosis and inhibits tumor formation by targeting Bcl-2. *Mol Med Rep* 2012;5(3):753–60. DOI: 10.3892/mmr.2011.696.
28. Tang T., Wong H.K., Gu W. et al. microRNA-182 plays an onco-miRNA role in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):199–208.
29. Zhao X., Zhang W., Ji W. miR-196b is a prognostic factor of human laryngeal squamous cell carcinoma and promotes tumor progression by targeting SOCS2. *Biochem Biochem Biophys Res Commun* 2018;501(2):584–92. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.052.
30. How C., Hui A.B.Y., Alajez N.M. et al. microRNA-196b regulates the homeobox B7-vascular endothelial growth factor axis in cervical cancer. *PLoS One* 2013;8(7):e67846.
31. Wang H., Zhang D., Chen Q., Hong Y. Plasma expression of miRNA-21, -214, -34a, and -200a in patients with persistent HPV infection and cervical lesions. *BMC Cancer* 2019;19(1):986.
32. Mei J., Wang D.H., Wang L.L. et al. microRNA-200c suppressed cervical cancer cell metastasis and growth via targeting MAP4K4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(3):623–31.
33. Yang W., Hong L., Xu X. et al. LncRNA GAS5 suppresses the tumorigenesis of cervical cancer by downregulating miR-196a and miR-205. *Tumor Biol* 2017;39(7):1010428317711315.
34. Yu X., Zhao W., Yang X. et al. miR-375 Affects the proliferation, invasion, and apoptosis of HPV16-positive human cervical cancer cells by targeting IGF-1R. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):851–8.
35. Du P., Lai Y.H., Yao D.S. et al. Lentivirus media miR-1246 knockdown inhibits tumor growth and promotes apoptosis of SiHa cells. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2018;53(7):481–6.
36. Androvic P., Valihrach L., Elling J. et al. Two-tailed RT-qPCR: A novel method for highly accurate miRNA quantification. *Nucleic Acids Res* 2017;45(15):1–13.
37. Коробкина Е.А., Князева М.С., Киль Ю.В. и др. Сравнительный анализ методов детекции микроРНК с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Клиническая лабораторная диагностика 2018;63(11):722–8. [Korobkina E.A., Knyazeva M.S., Kil Yu.V. et al. Comparative analysis of microRNA detection methods using reverse transcription and quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(11):722–8. (In Russ.)].
38. Borisov E., Knyazeva M., Novak V. et al. Analysis of reciprocally dysregulated miRNAs in eutopic endometrium is a promising approach for low invasive diagnostics of adenomyosis. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(10):782. DOI: 10.3390/diagnostics10100782.
39. Knyazeva M., Korobkina E., Karizky A. et al. Reciprocal dysregulation of miR-146b and miR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Inr J Med Sci* 2020;21(17):5950.
40. Архангельская П.А., Самсонов Р.Б., Штам Т.А. и др. Оценка экспрессии 4 микроРНК в цитологических препаратах в качестве дополнительного метода диагностики рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):63–72. [Arkhangelskaya P.A., Samsonov R.B., Shtam T.A. et al. Assessment of the expression of 4 microRNAs in cytological specimens as an additional method for the diagnosis of cervical cancer. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2017;13(3):63–72. (In Russ.)].
41. Ivanov M., Titov S., Glushkov S. et al. Detection of high-grade neoplasia in air-dried cervical PAP smears by a microRNA-based classifier. *Oncol Rep* 2018;39(3):1099–111. DOI: 10.3892/or.2018.6214.
42. Chen C. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005;33(20):e179. DOI: 10.1093/nar/gni178.
43. Benes V., Collier P., Kordes C. et al. Identification of cytokine-induced modulation of microRNA expression and secretion as measured by a novel microRNA specific qPCR assay. *Sci Rep* 2015;5:11590. DOI: 10.1038/srep11590.
44. Rotival M., Siddle K.J., Silvert M. et al. Population variation of miRNAs and isomiRs and their impact on human immunity to infection. *Genome Biol* 2020;21(1):187. DOI: 10.1186/s13059-020-02098-w.
45. Inada K., Okoshi Y., Cho-Isoda Y. et al. Endogenous reference RNAs for microRNA quantitation in formalin-fixed, paraffin-embedded lymph node tissue. *Sci Rep* 2018;8(1):5918. DOI: 10.1038/s41598-018-24338-7.
46. Faraldi M., Gomasrasca M., Sansoni V. et al. Normalization strategies differently affect circulating miRNA profile associated with the training status. *Sci Rep* 2019;9(1):1584. DOI: 10.1038/s41598-019-38505-x.

Вклад авторов

А.В. Малек: разработка дизайна исследования, написание статьи;

И.В. Берлев: разработка дизайна исследования;

Т.С. Присяжная: получение и анализ клинических данных, написание статьи;

О.А. Смирнова: получение и анализ клинических данных;

А.А. Михетько: анализ цитологического материала;

М.С. Князева: получение и анализ данных полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, написание статьи;

Л.М. Забегина: получение и анализ данных полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Authors' contributions

A.V. Malek: developing the study design, article writing;

I.V. Berlev: developing the study design;

T.S. Prisyazhnaya: clinical data collection and analysis, article writing;

O.A. Smirnova: clinical data collection and analysis;

A.A. Mikhetko: cytological analysis;

M.S. Knyazeva: collecting and analysis the results of polymerase chain reaction with reverse transcription, article writing;

L.M. Zabegina: collecting and analysis the results of polymerase chain reaction with reverse transcription.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.B. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

M.C. Князева / M.S. Knyazeva: <https://orcid.org/0000-0002-2079-5061>

L.M. Забегина / L.M. Zabegina: <https://orcid.org/0000-0003-0827-1641>

O.A. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>

A.A. Михетько / A.A. Mikhetko: <https://orcid.org/0000-0002-3396-125X>

I.V. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках инициативной НИР АААА-А18-118012390157-2, не предполагающей внешних источников финансирования.

Financing. The study was carried out within the framework of the initiative research project АААА-А18-118012390157-2 and didn't involve external sources of funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Заболееваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе

Л.Д. Жуйкова¹, И.Н. Одинцова², О.А. Ананина¹, Л.В. Пикалова^{1, 3}, Н.П. Ляхова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр. Ленина, 115

Контакты: Ольга Александровна Ананина ananina.olga@bk.ru

Введение. При планировании профилактических мероприятий, оказании специализированной помощи актуально учитывать эпидемиологию злокачественных новообразований.

Цель исследования — изучение заболеваемости раком шейки матки женщин 10 территорий Сибирского федерального округа.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости раком шейки матки и показателей качества онкологической помощи проводился на основании сведений Федеральной службы государственной статистики и учетно-отчетной документации 10 территориальных онкологических диспансеров с 2005 по 2019 г.

Результаты. За период исследования в Сибирском федеральном округе наблюдался рост заболеваемости раком шейки матки. При положительной динамике на большинстве территорий с максимальным приростом в Республике Тыва (102,3 %) убыль зафиксирована в Республике Алтай (–15,4 %) и Томской области (–14,3 %). В динамике по возрастных показателей заболеваемости отмечены стабильность показателя в возрастной группе 65 и более лет и увеличение в группе женщин репродуктивного возраста (20–44 года) — в среднем в 1,4 раза. Значительный прирост отмечен в возрастных группах 35–39 лет (37,8 %) и 40–44 года (42,0 %). Показатели качества онкологической помощи указывают на повышение уровня морфологической верификации, ранней диагностики, активной выявляемости, увеличение доли пациентов, состоявших на диспансерном учете 5 лет и более. Остаются высокими показатели запущенности и однолетней летальности.

Выводы. С 2004 по 2019 г. в женской популяции Сибирского федерального округа наблюдался рост заболеваемости раком шейки матки, при этом риск высок у женщин трудоспособного возраста, особенно у женщин репродуктивного возраста (20–44 года). Необходима разработка и организация противораковых мероприятий по совершенствованию онкологической помощи.

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость, качество онкологической помощи, Сибирский федеральный округ

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):76–83.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83



Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District

L.D. Zhuikova¹, I.N. Odintsova², O.A. Ananina¹, L.V. Pikalova^{1, 3}, N.P. Lyakhova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
5 Kooperativnyy pereulok, Tomsk 634050, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk 634050, Russia;
³Tomsk Regional Oncology Center; 115 Lenina St., Tomsk 634009, Russia

Background. When planning preventive measures and providing specialized care, it is important to take into account the epidemiology of malignant neoplasms.

Objective: to analyze the incidence of cervical cancer in 10 territories of the Siberian Federal District.

Materials and methods. Based on the data of the Federal State Statistics Service, the incidence of cervical cancer and the quality of cancer care were analyzed in 10 cancer centers for the years 2005–2019.

Results. During the study period, an increase in the incidence of cervical cancer was observed in the Siberian Federal District. The maximum increase in the incidence rate was observed in most territories of the Tyva Republic (102.3 %). The decrease in the incidence rate was recorded in the Altai Republic (–15.4 %) and Tomsk Oblast (–14.3 %). The age-specific incidence rates were stable in patients aged 65 years and older, and a 1.4-fold increase was observed in women of the reproductive age (20–44 years). The highest incidence rates were observed in the age groups 35–39 years (37.8 %) and 40–44 years (42.0 %). The improvement in the rates of quality of cancer care indicated the high proportion of morphologically verified cancers, early cancer detection and high proportion of patients who were followed up for 5 years or more. The rates of late-stage cervical cancer and one-year mortality remain high.

Conclusions. From 2004 to 2019, an increase in the incidence of cervical cancer was observed in the female population of the Siberian Federal District. The highest risk of cervical cancer was observed in women of the reproductive age (20–44 years). It is necessary to develop and organize anti-cancer measures to improve cancer care.

Key words: cervical cancer, incidence, quality of cancer care, Siberian Federal District

For citation: Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020; 16(4):76–83. (In Russ.).

Введение

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественное новообразование (ЗНО), распространенное среди женского населения планеты. В соответствии со сведениями Международного агентства по изучению рака в течение 2018 г. в мире было впервые диагностировано 569 847 случаев инвазивного РШМ. Значительная доля выявленных опухолей пришлось на государства Азии (55,3 %) и Африки (22,9 %), меньшая – на европейские страны (10,7 %). В структуре онкозаболеваемости женщин РШМ находится на 4-м месте (6,6 %) – после новообразований молочной железы (24,2 %), колоректального рака (9,5 %) и опухолей легкого (8,4 %) – и на 2-м месте среди ЗНО женских репродуктивных органов – после рака молочной железы [1–3]. При этом в возрасте до 29 лет РШМ, находясь на 4-м месте в структуре онкопатологии, имеет больший удельный вес – 7,4 %. Усредненный стандартизованный показатель (СП) заболеваемости РШМ среди женщин планеты составил 13,1 на 100 тыс. населения ($^{0}/_{0000}$). Наиболее высокий его уровень зафиксирован в странах африканского континента: Эсватини ($75,3^{0}/_{0000}$) и Малави ($72,9^{0}/_{0000}$). К странам с традиционно самым низким СП заболеваемости РШМ отнесены арабские исламские государства: Иран ($2,2^{0}/_{0000}$), Ирак и Йемен ($1,9^{0}/_{0000}$). В Европе показатель колебался от $25,0^{0}/_{0000}$ (в Латвии) до $3,8^{0}/_{0000}$ (в Швейцарии) [2, 4].

Среди женского населения России удельный вес РШМ в структуре онкологической заболеваемости (без ЗНО кожи) составил 5,2 % (4-е место), при этом в возрастной группе до 30 лет – 6,3 %, в возрастной группе 30–59 лет – 6,2 %. Заболеваемость росла и в 2018 г. достигла уровня $15,8^{0}/_{0000}$ с приростом 23,3 % [5]. ЗНО шейки матки наиболее часто диагностируются среди женщин в возрасте 40–60 лет, с наблюдением негативной тенденции роста СП заболеваемости женщин репродуктивного возраста: ежегодный прирост составил 2–7 %. Тождественная ситуация отмечена и в регионе Сибири [6]. Наблюдалась вариабельность в частоте встречаемости патологии на разных территориях страны [5].

Этиологическим фактором ежегодного возникновения новых случаев РШМ является инфицирование высококонтагиозными вирусами папилломы человека (ВПЧ). Проведенные исследования показали, что из 14 генотипов ВПЧ с высоким риском 71 % случаев онкопатологии

шейки матки приходится на типы ВПЧ 16 и 18. При проникновении опасного вирусного агента, спустя определенные этапы трансформации, эпителий шейки матки метаплазирует и при отсутствии лечения прогрессирует в необратимую цервикальную интраэпителиальную злокачественную опухоль. Наиболее уязвимыми когортами популяции для такого развития патологии являются молодые женщины с выраженной сексуальной активностью [7].

В августе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения обратила внимание общественности на проблему РШМ и предложила глобальную стратегию по снижению заболеваемости и смертности от этой патологии [8].

Цель исследования – изучение эпидемиологической ситуации по РШМ в Сибирском федеральном округе (СФО) и на территориях, входящих в его состав.

Материалы и методы

Проводился расчет и анализ СП заболеваемости ЗНО шейки матки и основных показателей качества оказания онкологической помощи пациенткам с РШМ (ранняя, активная выявляемость, запущенность, однолетняя летальность, удельный вес больных, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более) в соответствии с информацией специализированных форм государственной отчетности № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями», статистическими сведениями (половозрастной состав населения территорий) Федеральной службы государственной статистики 10 территориальных онкологических диспансеров СФО за период с 2005 по 2019 г. Методология расчета применялась в соответствии с рекомендациями Ассоциации онкологов России и Международного агентства по изучению рака [9].

Результаты и обсуждение

В СФО растет онкологическая заболеваемость [10], в том числе гинекологическим раком: в женской популяции отмечен рост СП заболеваемости ЗНО как в целом по округу, так и на территориях, входящих в его состав, за исключением Республики Алтай, где показатель варьировал в пределах доверительного интервала. Увеличение показателя опосредовано воздействием совокупности изменяющихся условий

социально-экономической ситуации, уровня культуры жизнедеятельности, а также изменением возрастной структуры популяций с увеличением долевого участия лиц зрелого возраста. Проведен анализ СП заболеваемости ЗНО, которые рассчитывались в среднем за 5-летние периоды, чтобы нивелировать погодные погрешности учета. В среднем по СФО уровень заболеваемости повысился с 238,4⁰/₀₀₀₀ в 2005–2009 гг. до 276,3⁰/₀₀₀₀ в 2015–2019 гг. В большинстве субъектов отмечен прирост заболеваемости, за исключением Республики Алтай, где наблюдается снижение заболеваемости с 210,6⁰/₀₀₀₀ в 2005–2009 гг. до 199,1⁰/₀₀₀₀ в 2015–2019 гг. (табл. 1).

Первые 3 места в структуре заболеваемости ЗНО женского населения СФО в 2019 г. занимают рак молочной железы с удельным весом 19,9 %, рак кожи (15,0 %) и рак тела матки (7,2 %). Далее следуют опухоли ободочной кишки (7,0 %) и шейки матки (5,4 %), что соответствует 5-му ранговому. Отмечено, что в структуре злокачественной патологии женского населения Томской области гинекологический рак ранжируется как одна из лидирующих нозологий [11].

Имеющиеся данные свидетельствуют о росте заболеваемости ЗНО половых органов в женской популяции. Отмечено, что за 15-летний исследуемый период наблюдается повышение СП заболеваемости ЗНО женских половых органов с поступательным ростом показателя при ЗНО тела и шейки матки и относительной стабильностью при ЗНО яичников (табл. 2).

Стандартизованные показатели заболеваемости РШМ женского населения на отдельных территориях СФО в 2015–2019 гг. имели значительную вариабельность с минимальным уровнем в Новосибирской области (14,1⁰/₀₀₀₀) и с максимальным – в Республике Тыва (43,3⁰/₀₀₀₀) (рис. 1).

Если говорить о годовом показателе, то его прирост с 2005 по 2019 г. в СФО составил 20,5 % при различной динамике на территориях. Положительный темп прироста отмечен в Алтайском (13,6 %) и Красноярском (34,1 %) краях, Кемеровской (51,8 %), Иркутской (19,6 %), Новосибирской (13,7 %), Омской (1,8 %) областях, в республиках Тыва (102,3 %) и Хакасия (45,3 %); заболеваемость снизилась в Томской области с темпом убыли 14,3 % и в Республике Алтай (темп убыли –15,4 %).

Таблица 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Сибирского федерального округа, 0/0000
Table 1. Cancer incidence among females of the Siberian Federal District, 0/0000

Территория Region	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Алтайский край Altai region	256,9 (254,5–259,4)	272,9 (270,4–275,3)	292,8 (290,3–295,3)
Красноярский край Krasnoyarsk region	210,5 (208,4–212,6)	240,3 (238,1–242,5)	287,3 (285,0–289,6)
Иркутская область Irkutsk region	261,4 (258,9–263,9)	284,0 (281,4–286,6)	306,3 (303,7–308,9)
Кемеровская область Kemerovo region	211,8 (209,7–213,9)	223,0 (220,9–225,1)	228,5 (226,4–230,6)
Новосибирская область Novosibirsk region	257,8 (255,4–260,1)	265,0 (262,7–267,3)	270,2 (268,0–272,4)
Омская область Omsk region	241,1 (238,5–243,8)	268,0 (265,2–270,7)	290,2 (287,4–293,0)
Томская область Tomsk region	267,9 (263,9–271,9)	273,8 (270,0–277,7)	290,7 (286,9–294,5)
Республика Алтай Altai Republic	210,6 (201,6–219,6)	201,2 (192,9–209,5)	199,1 (191,5–206,8)
Республика Тыва Tyva Republic	197,6 (189,6–205,6)	205,3 (197,4–213,2)	249,1 (240,8–257,4)
Республика Хакасия Republic of Khakassia	194,8 (190,1–199,5)	236,5 (231,4–241,5)	255,7 (250,7–260,8)
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	238,4 (237,5–239,2)	256,4 (255,5–257,4)	276,3 (275,3–277,2)

Таблица 2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями половых органов женского населения Сибирского федерального округа, 0/0000
Table 2. Incidence of genital cancer among females of the Siberian Federal District, 0/0000

Локализация Localization	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Шейка матки Cervix	14,7 (14,4–15,0)	16,5 (16,2–16,8)	18,5 (18,1–18,8)
Тело матки Uterine body	13,6 (13,3–13,9)	16,0 (15,7–16,3)	18,2 (17,9–18,5)
Яичники Ovaries	11,0 (10,8–11,3)	11,5 (11,3–11,8)	12,3 (12,0–12,6)

В динамике повозрастные показатели заболеваемости ЗНО шейки матки среди женщин, проживающих на территории СФО, между периодами 2004–2009 гг. и 2015–2019 гг. стабильны в возрастных группах 65 и более лет и повысились у женщин старше 25 лет. Особенно значителен прирост в возрастных группах 35–39 лет (37,8 %), 40–44 года (42,0 %) и 50–54 года (40,4 %). Пик заболеваемости наблюдался у наиболее трудоспособной части женского населения – 35–59 лет, к тому же в течение времени ее уровень рос. Необходимо отметить и факт увеличения заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста (20–44 года) – в среднем в 1,4 раза (рис. 2).

Вероятно, рост показателей заболеваемости РШМ обусловлен как социально-гигиеническими, так и медико-биологическими причинами, такими как повышение численности девушек и молодых женщин, ведущих сексуально активный образ жизни, сопряженный

со снижением возраста начала интимной жизни, увеличением числа сексуальных партнеров. Недостаточный уровень массовых профилактических осмотров женского населения с проведением цитологического скрининга на фоне роста числа заболеваний, передающихся половым путем, и нерационального питания [12] обуславливает низкую эффективность диагностики РШМ на преинвазивных и ранних стадиях распространенности опухолевого процесса, когда возможно радикальное излечение в 100 % случаев.

Проведен анализ качества оказания онкологической помощи пациенткам с ЗНО шейки матки на территории СФО в разрезе субъектов в период с 2015 по 2019 г.

В 2019 г. в СФО на диспансерном онкологическом учете состояло 22579 больных РШМ с увеличением числа наблюдаемых пациенток на 1287 за 5 лет (из исследования были исключены Забайкальский край

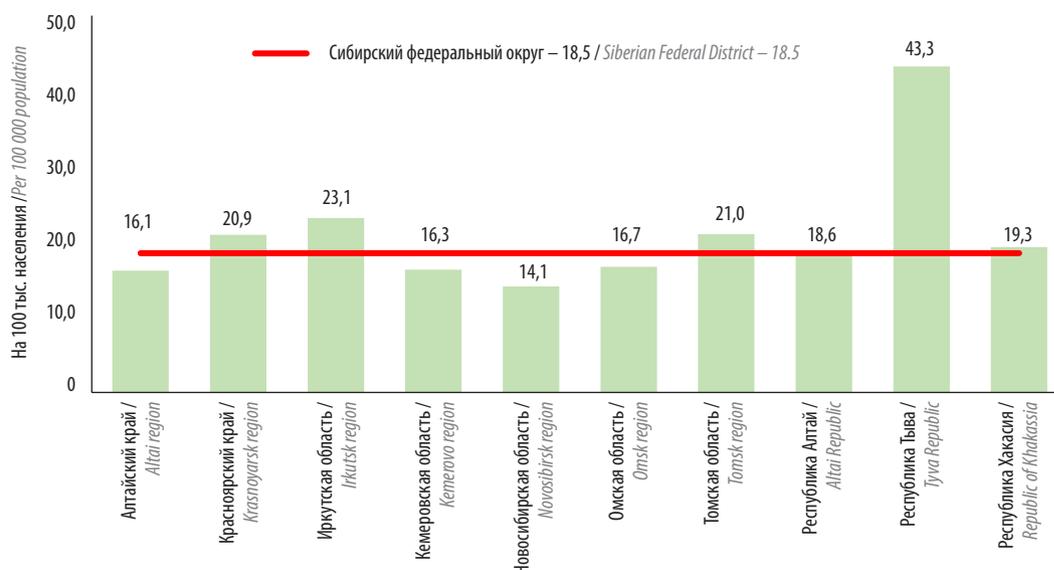


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки женского населения Сибирского федерального округа (2015–2019 гг.)
Fig. 1. Cervical cancer incidence in females of the Siberian Federal District (2015–2019)

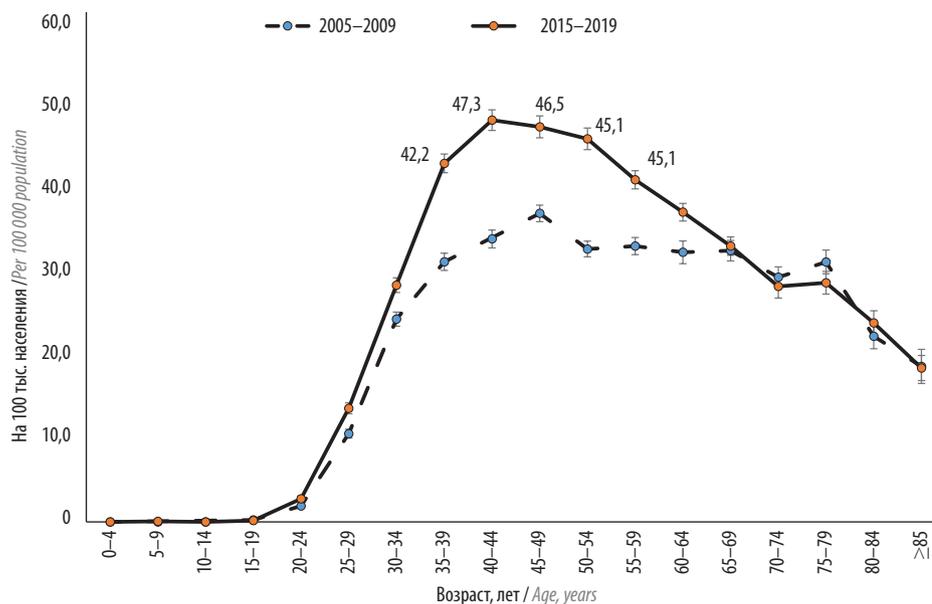


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости женского населения Сибирского федерального округа

Fig. 2. Age-standardized cervical cancer incidence rates in females of the Siberian Federal District

и Республика Бурятия в связи с включением их в состав Дальневосточного федерального округа в 2018 г.). Распространенность РШМ по СФО составила 131,3 на 100 тыс. населения и оказалась выше среднероссийского показателя на 4,5 на 100 тыс. населения. По регионам распространенность находилась в диапазоне от 108,6 (Кемеровская область) до 152,0 (Иркутская область) на 100 тыс. населения.

Показатель морфологического подтверждения, отражающий достоверность и качество сведений о ЗНО, в 2019 г. по СФО составил 99,1 %, повысившись за 5 лет на 0,5 %. На большинстве территорий данный показатель закономерно был 100 %, за исключением Кемеровской области и Республики Тыва – 96,8 и 91,7 % соответственно.

Степень распространения опухолевого процесса в период верификации диагноза является предиктором бремени тяжести онкологической патологии, возможности радикального лечения, качества жизни пациента. Выявление РШМ на ранних (I–II) стадиях обусловлено состоянием организации раннего выявления, в том числе полнотой охвата населения профилактическими осмотрами и скринингом, качеством проведения диспансеризации, уровнем технической, в том числе диагностической, оснащённости медицинских учреждений. В СФО величина показателя выросла с 2015 г. на 1,6 %, составив 63,9 %, что ниже, чем в целом по РФ (66,6 %). Наибольший показатель (86,4 %) отмечен в Республике Тыва (86,4 %), минимальные – в Иркутской области (52,5 %) и Республике Хакасия (62,2 %). Показатель активной выявляемости отражает эффективность организации профилактических осмотров, полноту охвата населения диспансеризацией и скринингом

на ЗНО, и в 2019 г. на территории СФО он составил 42,5 % (по РФ – 41,1 %) с относительно высоким уровнем в Республике Алтай (72,7 %), Томской области (62,7 %) и низким – в Республике Хакасия (24,4 %), Новосибирской (26,2 %) и Омской (27,5 %) областях (рис. 3).

Показатель однолетней летальности – один из объективных критериев оценки состояния онкологической службы на территории – в СФО составил 15,9 % (по РФ – 13,5 %), увеличившись с 2015 г. на 0,3 %. Самый высокий уровень однолетней летальности отмечен в Республике Хакасия (29,9 %), Кемеровской и Новосибирской областях (19,7 и 18,8 % соответственно). Наименьшая однолетняя летальность была в Республике Алтай (11,1 %) и Алтайском крае (12,4 %) (рис. 4).

Соотношение доли больных, умерших в течение года после установления диагноза ЗНО, и доли пациенток с терминальной (IV) стадией заболевания отчетного 2018 г. составило в 2019 г. по СФО 1,6 (по РФ – 1,4) и варьировало в диапазоне от 0,8 в Иркутской области до 2,9 в Кемеровской области. Высоким соотношение было также в Алтайском крае (2,4) и Новосибирской области (2,3). В большинстве субъектов этот показатель был выше единицы, что свидетельствует о снижении долевого участия пациенток с терминальной формой заболевания [13].

Показатель запущенности, который отражает своевременность выявления онкологической патологии, при РШМ (как ЗНО визуальной локализации) включает III и IV стадии заболевания. В 2019 г. в СФО показатель составил 35,2 % (по РФ – 32,1 %), снизившись всего лишь на 0,2 % за 5 лет. Самая высокая запущенность наблюдалась в Иркутской (47,2 %) и Новосибирской (40,9 %)

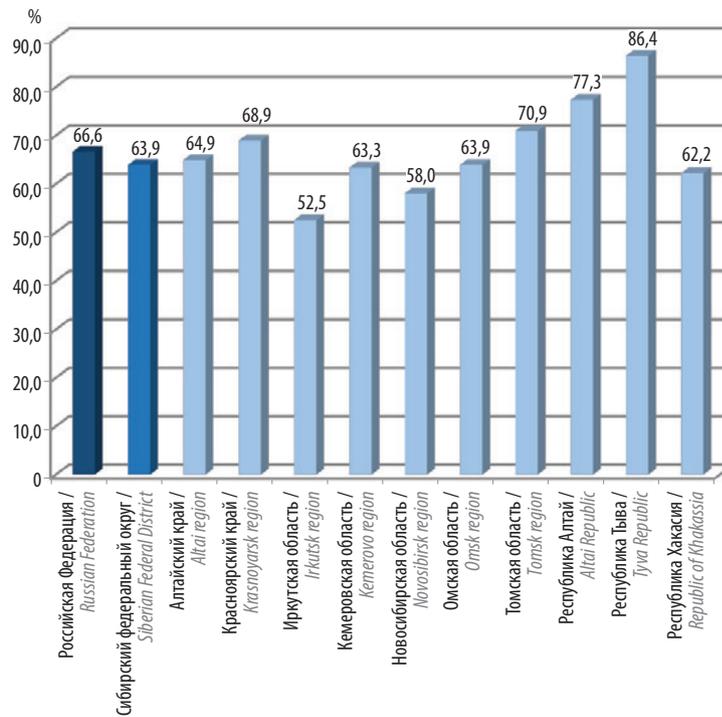


Рис. 3. Удельный вес случаев рака шейки матки в Сибирском Федеральном округе, выявленных на I–II стадиях в 2019 г., %

Fig. 3. The proportion of cases of stage I–II cervical cancer in the Siberian Federal District in 2019, %

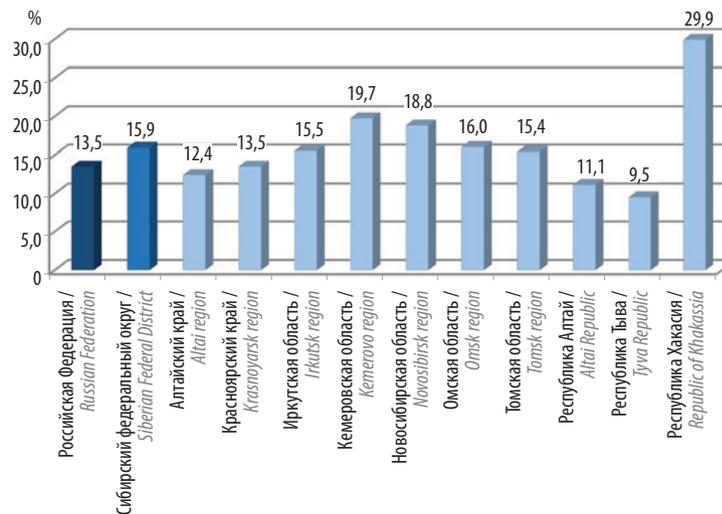


Рис. 4. Однолетняя летальность при раке шейки матки в Сибирском федеральном округе в 2019 г., %

Fig. 4. The 1-year mortality rates in cervical cancer patients in the Siberian Federal District in 2019, %

областях. Более оптимальным уровень запущенности был в Республике Тыва (13,5 %) и Республике Алтай (18,1 %).

Величина доли пациенток с РШМ, которые состояли под диспансерным мониторингом с момента установления диагноза 5 лет и более, дает комплексную оценку состояния онкологической помощи и отражает уровень организации мероприятий по раннему выявлению, эффективности специализированного лечения. Необходимо отметить, что на этот показатель

влияют тенденции вариабельности заболеваемости в динамике, а также качество прослеженности больных, учета умерших и выбывших пациентов, своевременность снятия с учета.

В СФО с 2015 г. показатель (65,7 %) повысился на 0,9 %, имея положительную тенденцию в динамике во всех субъектах. Максимальный уровень отмечен в Алтайском крае (73,2 %), минимальный – в Кемеровской области (59,2 %) (рис. 5).

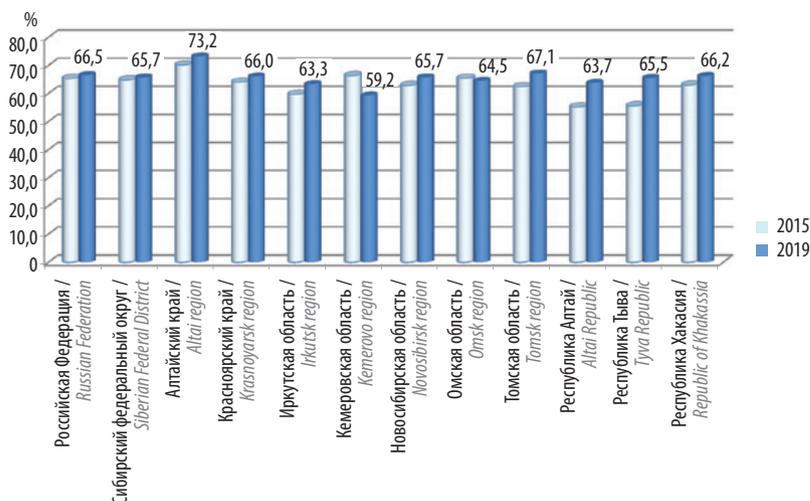


Рис. 5. Удельный вес больных раком шейки матки, состоящих под диспансерным наблюдением с момента установления диагноза 5 лет, в Сибирском федеральном округе в динамике в период 2015–2019 гг., %

Fig. 5. The proportion of cervical cancer patients followed up for 5 years in the Siberian Federal District in 2015–2019, %

На заседании Всемирной организации здравоохранения констатировано, что онкологическая помощь женщинам с РШМ предстала одним из «величайших провалов общественного здравоохранения в мире». Благодаря решительным действиям и согласованным вмешательствам его ликвидация доступна для всех стран и территорий. Существуют технологии и инструменты для предотвращения этого заболевания, а также проверенные меры для ранней диагностики и лечения. Основанные на фактических данных, экономически результативные вмешательства, в том числе вакцинация девочек против ВПЧ, скрининг на ЗНО шейки матки и лечение предопухолевой патологии, повышение доступности диагностики и лечения инвазивного рака, в состоянии обеспечить исключение ЗНО шейки матки из проблем национального здравоохранения с реализацией проекта «Рак шейки матки – болезнь прошлого» [8].

Выводы

В период с 2005 по 2019 г. повышение заболеваемости (СП) РШМ на территории СФО составило 20,5 %. Положительный темп прироста наблюдался практически во всех субъектах (максимальный в Республике Тыва – 102,3 %), за исключением Республики Алтай (темпы убыли – 15,4 %) и Томской области (темпы убыли – 14,3 %). Наблюдается прирост заболеваемости РШМ в возрастных группах 35–39 лет (37,8 %), 40–44 года (42,0 %) и 50–54 года (40,4 %). Показатели качества онкологической помощи указывают на повышение удельного веса контингента женщин, состоящих на диспансерном учете 5 и более лет, уровня морфологической верификации, ранней диагностики, активной выявляемости. Однако по-прежнему регистрируются высокие показатели однолетней летальности и запущенности (III и IV стадии РШМ). Необходимо разработка и организация противораковых мероприятий по совершенствованию онкологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А. и др. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ. Сибирский онкологический журнал 2015;1(2): 64–70. [Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A. et al. Assessment of the extent of cervical cancer spread using magnetic resonance imaging. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;1(2):64–70. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Articles* 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
4. Khazati Z., Sohrabivafa M., Mansori K. et al. Incidence and mortality of cervix cancer and their relationship with the human development index in 185 countries in the world: An ecology study in 2018. *Adv Hum Biol* 2019;9:222–7. DOI: 10.4103/AIHB.AIHB_15_19.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].

6. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. Сибирский научный медицинский журнал 2014;35(4):9–14. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2014;35(4):9–14. (In Russ.)].
7. Каирбаев Р.М., Болатбекова Р.О. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Вестник Казахского национального медицинского университета 2016;(4):104–8. [Kairbayev M.R., Bolatbekova R.O. Papillomaviruses and cervical cancer. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Scientific-Practical Journal of Medicine* 2016;4:104–8. (In Russ.)].
8. Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг. Доступно по: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf. [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its goals and objectives for the period 2020–2030. Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf. (In Russ.)].
9. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2007. 613 с. [Organization of the oncological service in Russia (guidelines, manuals for doctors). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2007. 613 p. (In Russ.)].
10. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал 2019;18(6):5–11. [Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A. et al. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(6):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
11. Одинова И.Н., Писарева Л.Ф., Пикалова Л.В. и др. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал 2017;16(5):48–54. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Pikalova L.V. et al. Epidemiological aspects of gynecologic cancer in Tomsk Region. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2017;16(5):48–54. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54.
12. Горяева А.Э., Петров Ю.А. Скрининг рака шейки матки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2018;(4):171–5. [Goryaeva A.E., Petrov Yu.A. Cervical cancer screening. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2018;(4):171–5. (In Russ.)].
13. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. и др. Качество диагностики и учета онкологических больных в Томской области в 2004–2014 гг. Здравоохранение Российской Федерации 2015;59(6):14–8. [Choynzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D. et al. The quality of diagnostic and registration of oncological patients in the Tomsk region in 2004–2014. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation* 2015;59(6):14–8. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Д. Жуйкова: разработка дизайна исследования;
И.Н. Одинова: анализ полученных данных, консультативная помощь;
О.А. Ананина: сбор данных, анализ полученных данных;
Л.В. Пикалова: сбор данных, написание текста рукописи;
Н.П. Ляхова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.D. Zhuikova: development of research design;
I.N. Odintsova: analysis of the data obtained, advisory assistance;
O.A. Ananina: data collecting, analysis of data obtained;
L.V. Pikalova: data collecting, article writing;
N.P. Lyakhova: review of publications on the theme of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuikova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
И.Н. Одинова / I.N. Odintsova: <https://orcid.org/0000-0003-3942-7944>
Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 14.12.2020. Принята к публикации: 18.01.2021.

Article submitted: 14.12.2020. Accepted for publication: 18.01.2021.

Совместный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в лечении онкогинекологических больных

А.Г. Кедрова^{1,2}, С.Э. Красильников³, Д.С. Огай⁴, Т.А. Максименко⁵, В.И. Вознесенский⁶,
А.И. Беришвили², Т.А. Греян¹

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России);

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²Кафедра акушерства и гинекологии Академии послеподипломного образования ФНКЦ ФМБА России;

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;

Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁴Онкологическое (гинекологическое) отделение № 4 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»;

Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

⁵Отделение онкогинекологии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер «Надежда»;

Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

⁶Отделение онкогинекологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Опухоли женской репродуктивной системы входят в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире, и до 60 % таких больных требуют лекарственной терапии для снижения риска рецидивов болезни. В настоящее время дополнительной опцией лечения для усиления терапии пациенток с распространенными стадиями опухолей женской репродуктивной системы является ингибитор фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб. С целью изучения эффективности и безопасности российского биоаналога бевацизумаба Авегра® мы обобщили опыт применения препарата в 5 специализированных лечебных учреждениях при лечении 178 больных с опухолями женской репродуктивной системы. Анализ побочных эффектов, проведенный на 1074 курсах лечения, показал, что применение российского биоаналога бевацизумаба Авегра® безопасно. Полученные клинические эффекты сопоставимы при применении референтного препарата.

Ключевые слова: опухоли женской репродуктивной системы, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, бевацизумаб, Авегра

Для цитирования: Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Огай Д.С. и др. Совместный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в лечении онкогинекологических больных. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):84–90.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-84-90



Bevacizumab (Avegra®) for the treatment of gynecological cancers: joint experience of several centers

A.G. Kedrova^{1,2}, S.E. Krasilnikov³, D.S. Ogay⁴, T.A. Maksimenko⁵, V.I. Voznesenskiy⁶, A.I. Berishvili², T.A. Greyan¹

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhoviy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴Department of Oncology (Gynecology) No. 4, Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

⁵Department of Gynecologic Oncology, Altai Regional Oncology Dispensary "Nadezhda";

110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁶Department of Gynecologic Oncology, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11-ya Parkovaya St., Moscow 105077, Russia

Tumors of the female reproductive system are among the five most common cancers in women worldwide. Up to 60 % of these patients require chemotherapy to reduce the risk of recurrence. Currently, an additional treatment option is available for patients with advanced cancers of the female reproductive system, namely vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab. To assess the efficacy and safety of Avegra®, Russian generic of bevacizumab, we summarized the experience of 5 specialized healthcare institutions that used it for the treatment of 178 patients with tumors of the female reproductive system. The analysis of side effects in 1,074 treatment cycles demonstrated that Avegra® had a good safety profile. Clinical effects of Avegra® were similar to those of the original drug.

Key words: tumors of the female reproductive system, vascular endothelial growth factor inhibitor, bevacizumab, Avegra

For citation: Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Ogay D.S. et al. Bevacizumab (Avegra®) for the treatment of gynecological cancers: joint experience of several centers. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):84–90. (In Russ.).

Введение

Высокая заболеваемость, часто скрытое, бессимптомное развитие злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (ОЖРС) и не всегда адекватная терапия в 1-й линии обуславливают частое развитие рецидивов опухолей. В связи с этим существует необходимость усиления 1-й линии лечения за счет добавления таргетных препаратов с последующей консолидирующей терапией, обязательного применения ингибиторов неоангиогенеза при подборе 2–3-й линий химиотерапии (табл. 1). Огромную роль в прогрессировании ОЖРС играет активация фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), инициирующего сигнальный путь через внутриклеточные тирозинкиназы [1].

Учитывая, что ОЖРС входят в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [2], в настоящей статье мы рассмотрим коллективный опыт применения бевацизумаба (Авегра®) в схемах лечения больных раком яичников, тела и шейки матки.

Повышенная экспрессия рецептора VEGF при злокачественных ОЖРС связана с плохим прогнозом. Международный опыт добавления к стандартной химиотерапии бевацизумаба показал значительное улучшение результатов лечения. Например, в исследовании III фазы OCEANS у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников, получавших комбинацию бевацизумаба с химиотерапией, отмечено снижение риска прогрессирования на 52 % (отношение рисков (ОР) 0,48; $p < 0,0001$) по сравнению с женщинами, получавшими только химиотерапию [3]. В III фазе исследования GOG-0213 было показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии дает преимущество в 5 мес по общей выживаемости у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников по сравнению с одной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином (медиана общей выживаемости 42,6 мес против 37,3 мес; ОР 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,01 и ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,996) [4]. Многообещающие результаты получены при лечении больных с рецидивом рака эндометрия, так, у пациенток, получавших бевацизумаб, наблюдалось значительное увеличение показателя контроля над заболеванием в течение 6 мес (70,4 % против 90,7 %) [5]. При раке шейки матки химиотерапия с добавлением бевацизумаба была ассоциирована с более длительной общей выживаемостью

по сравнению с одной химиотерапией: 17 мес против 13,3 мес (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,95) [6]. Также впечатляющие результаты были продемонстрированы в исследовании SЕCІLІA при рецидивирующем (56 %) и прогрессирующем (44 %) раке шейки матки у 150 пациенток при применении схемы бевацизумаб 15 мг/кг + паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 5. Частота объективного ответа составила 61 % (95 % ДИ 52–69 %), медиана выживаемости без прогрессирования – 10,9 (10,1–13,7) мес [7].

Таким образом, в настоящее время дополнительной опцией лечения больных с распространенными стадиями ОЖРС является ингибитор VEGF бевацизумаб – эффективный лекарственный препарат, увеличивающий общую и безрецидивную выживаемость в группе пациенток высокого риска. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с последующим поддерживающим режимом у женщин с распространенным раком яичников и шейки матки. С 2015 г. был зарегистрирован биоаналог бевацизумаба – препарат Авегра®, выпускаемый российской биофармацевтической компанией BIOCAD. Биоаналоги, или биосимиляры – это варианты существующих биологических лекарственных препаратов, для которых уже истек срок исключительного права на продажу, имеющие доказанные характеристики качества, эффективности и безопасности, сопоставимые с оригинальными референтными лекарственными препаратами. При разработке биоаналогов используются новейшие аналитические и биотехнологические методы, включая те, которые не были доступны при регистрации референтного препарата. Биосимиляры открывают возможность более широкого доступа к приемлемому по цене лечению, обязательно проходя все стадии клинических исследований. В целом, биосимиляры проходят намного больше исследований по безопасности и соответствию, чем дженерики, для гарантии того, что на безопасность или эффективность не окажут влияния незначительные изменения. С целью изучения эффективности и безопасности препарата Авегра® по сравнению с препаратом Авастин было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого бевацизумаб применялся в сочетании с паклитакселом и карбоплатином в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным

Таблица 1. Применение ингибиторов неоангиогенеза в лечении злокачественных опухолей женской репродуктивной системы
Table 1. Angiogenesis inhibitors in the treatment of malignant tumors of the female reproductive system

Мишень Target	Препарат Drug	Год утверждения FDA Year of FDA approval	Показания Indications	Режим введения Administration regimen
VEGF _i	Бевацизумаб Bevacizumab	2014	Рецидивы и прогрессирование рака шейки матки Recurrent and progressive cervical cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy
		2014	Платинорезистентные рецидивы рака яичников после 2 линий химио- терапии Platinum-resistant recurrent ovarian cancer after first- and second-line therapy	10 мг/кг внутривенно 1 раз в 14 дней с химиотерапией 10 mg/kg intravenously once every 14 days with chemotherapy
		2014	Метастатический или рецидивирую- щий рак шейки матки Metastatic or recurrent cervical cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy
		2016	Платиночувствительные рецидивы рака яичников Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2018	Распространенные стадии рака яични- ков (стадии III–IV по классификации FIGO) в 1-й линии химиотерапии Advanced ovarian cancer (FIGO stage III/IV) as first-line therapy	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2018 (нужны дополнительные исследования*) 2018 (further studies are needed*)	Метастатический или рецидивирую- щий рак эндометрия Metastatic or recurrent endometrial cancer	15 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день с химиотерапией с про- должением в поддерживающем монорежиме 15 mg/kg intravenously once every 21 days with chemotherapy followed by supportive monotherapy
		2020	Распространенные стадии рака яични- ков (стадии III–IV по классификации FIGO) в 1-й линии химиотерапии с частичным или полным ответом на препараты платины; пациентки с мутациями в генах <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> Advanced ovarian cancer (FIGO stage III/IV) as first-line therapy with partial or complete response to platinum drugs; patients with mutations in the <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> genes	Поддерживающая терапия бевацизумабом в сочетании с олапарибом Supportive therapy with bevacizumab in combination with olaparib

*Антиангиогенные агенты (бевацизумаб) продемонстрировали активность, но надежные доказательства пользы неубе-
дительны из-за ограниченного размера выборки испытаний, что предполагает дальнейшие исследования [8].

Примечание. FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

*Antiangiogenic agents (bevacizumab) have demonstrated activity, but no reliable evidence supporting their benefit due to the limited sample size, which suggests the need for further studies [8].

Note. FDA — Food and Drug Administration (USA).

неоперабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Сейчас препарат разрешен к применению в комбинации с химиотерапией при лечении метастатического колоректального рака, местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы, распространенного неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, глиобластомы, рака яичников в 1-й и последующих линиях терапии, персистирующего или рецидивирующего метастатического рака шейки матки.

Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализирован опыт применения препарата Авегра® в 5 специализированных лечебных учреждениях России при лечении 178 больных с ОЖРС. Все пациентки получали лечение в 2018–2020 гг. Характеристика пациенток представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, препарат Авегра® применялся в лечении больных с распространенным раком яичников в 1-й линии терапии у 84 пациенток, из них 16 (19 %) продолжили лечение в поддерживающем режиме после достижения полной клинической ремиссии. Все эти пациентки были прооперированы: 26 больных – на 1-м этапе, 58 пациенток – после 3–4 курсов неоадьювантной химиотерапии. Остаточная опухоль, оцененная по протоколам операций, у всех больных не превышала 1–2 см. Всего для этих пациенток проанализировано 582 курса химиотерапии по схеме Авегра® 15 мг/кг внутривенно (в/в) + паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 ч + карбоплатин АUC 5 в/в, каждые 3 нед. Гистологический тип опухоли у 72 (85,7 %) больных определен как серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC), у 8 (9,5 %) – как эндометриодная аденокарцинома (G₂) и у 4 (4,7 %) пациенток – как светлоклеточная аденокарцинома яичников.

Группу из 52 больных с рецидивными опухолями яичников для оценки клинического эффекта мы разделили на подгруппу платиночувствительных рецидивов (37 пациенток) – когда предыдущая химиотерапия была более 10–12 мес назад, и подгруппу платинорезистентных рецидивов (15 пациенток). Схема лечения была стандартной: Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м² и карбоплатином АUC 5. У 15 пациенток прогрессирование рака яичников развивалось в ближайшее время после лечения препаратами платины, однако ранее они не получали бевацизумаб, и схема лечения включала Авегру® 10 мг/кг в сочетании с топотеканом 1,4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Гистологический тип рецидивных опухолей яичников во всех случаях соответствовал HGSOC.

Пациентки с метастатическим раком шейки матки ($n = 23$) получали курсы химиотерапии по схеме Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м²

и карбоплатином АUC 5. Одиннадцать пациенток после прогрессирования и химиолучевого лечения получали комбинацию Авегры® 15 мг/кг с топотеканом 0,75 мг/м² в 1–3-й дни и паклитакселом 175 мг/м². Это была наиболее неблагоприятная группа по риску прогрессирования. Гистологическим типом рака шейки матки в большинстве случаев (31 (91,1 %)) был плоскоклеточный рак, у 3 больных диагностирована аденокарцинома (G₃).

Также мы включили в анализ 8 историй болезни пациенток с метастатическим раком тела матки, во всех случаях у этих пациенток отмечались поражения эндометрия, метастатически измененные яичники и большой сальник, что затрудняло определение морфологически точной нозологии первичного очага. Согласно гистологическому заключению опухоль классифицировали как аденокарциному тела матки (G₃). Пациентки получали 1-ю линию терапии по стандартной схеме: Авегра® 15 мг/кг в/в в сочетании с паклитакселом 175 мг/м² и карбоплатином АUC 5. Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании информации, внесенной в историю болезни, данных компьютерной томографии, промежуточных результатов ультразвукового исследования, уровня маркеров СА-125, НЕ4.

Результаты

Несмотря на то, что группы для ретроспективного анализа были весьма разнородны, нам удалось проанализировать переносимость лечения по числу побочных явлений, отмеченных в истории болезни, соблюдению интервалов лечения и числу проведенных курсов. Необходимо отметить, что ни одна больная не прекратила лечение по причине плохой переносимости. Все пациентки получили планируемые курсы терапии. Одним из самых частых побочных явлений, отмечаемых в историях болезни, была краткосрочная артериальная гипертензия II степени тяжести (систолическое артериальное давление 140–159 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление 90–99 мм рт. ст.), которая купировалась гипотензивными препаратами и не требовала отмены лечения. В целом, артериальная гипертензия отмечалась в 335 циклах терапии, что составило 31,2 %. Гематологическая токсичность I–II степени тяжести зафиксирована в 178 курсах лечения и не превышала 16,5 %, стимуляторы лейкопоза применялись в 73 (6,8 %) курсах терапии. Нежелательные явления III–IV степени не зарегистрированы. Тромбозов и тромбоэмболических осложнений не зафиксировано. У 1 пациентки с раком шейки матки возник ректовагинальный свищ. Общий анализ всех побочных явлений показал, что перед назначением схемы с бевацизумабом пациентки должны быть обследованы, в случае необходимости им должна быть подобрана гипотензивная терапия в адекватных дозах.

Таблица 2. Характеристика пациенток, включенных в анализ

Table 2. Characteristics of patients included in the analysis

Показатель Parameter	Распространенный первичный рак яичников Primary advanced ovarian cancer	Рецидив рака яичников Recurrent ovarian cancer	Рак шейки матки Cervical cancer	Метастатический рак эндометрия Metastatic endometrial cancer
Число пациенток Number of patients	84	52 (37 платиночувствительных и 15 платинорезистентных) 52 (37 platinum-sensitive and 15 platinum-resistant)	34	8
Линии химиотерапии Lines of chemotherapy	Первая линия: бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, каждые 3 нед в течение 6–8 циклов First-line therapy: bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m ² intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks for 6–8 cycles	Вторая линия – 42 пациентки, 3–4-я линии – 11 пациенток Second-line therapy: 42 patients; third- and fourth-line therapy: 11 patients	23 больных – первая линия химиотерапии: бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, 1 раз в 3 нед; 11 больных – 2 линии химиотерапии после лучевой терапии 23 patients received first-line therapy: bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m ² intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks; 11 patients received two lines of chemotherapy after radiotherapy	Бевацизумаб (Авегра®) 15 мг/кг внутривенно + паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно 3 ч + карбоплатин АUC 5 внутривенно, 1 раз в 3 нед Bevacizumab (Avegra®) 15 mg/kg intravenously + paclitaxel 175 mg/m ² intravenously over 3 h + carboplatin AUC 5 intravenously once every 3 weeks
Средний возраст, лет Mean age, years	61,0 ± 3,5	59,0 ± 4,6	47,0 ± 5,3	66,0 ± 3,7
Статус ECOG: ECOG performance status:				
0	33	39	25	6
1	51	13	9	2
Число курсов лечения Number of treatment cycles	582 (среднее 6,9 ± 2,0) 582 (mean 6.9 ± 2.0)	304 (среднее 5,8 ± 1,9) 304 (mean 5.8 ± 1.9)	146 (среднее 4,3 ± 2,6) 146 (mean 4.3 ± 2.6)	42 (среднее 5,25 ± 2,9) 42 (mean 5.25 ± 2.9)
Эффект, % Effect, %	72,6	53,8	67,7	62,5
Значимые побочные эффекты/число курсов Significant side effects/number of cycles	Гипертензия II степени тяжести – 31,9 %, нейтропения, тромбоцитопения – 16,5 %, протеинурия (соотношение белок/креатинин ≥3,5) – 2,5 % Grade II hypertension – 31.9 %, neutropenia, thrombocytopenia – 16.5 %, proteinuria (protein/creatinine ratio ≥3.5) – 2.5 %	Гипертензия II степени – 35,8 %, нейтропения, тромбоцитопения – 17,8 % Grade II hypertension – 35.8 %, neutropenia, thrombocytopenia – 17.8 %	Гипертензия II степени – 21,2 %, анемия, нейтропения, тромбоцитопения – 14,3 %, ректовагинальный свищ – 1 случай Grade II hypertension – 21.2 %, anemia, neutropenia, thrombocytopenia – 14.3 %, rectovaginal fistula – 1 case	Гипертензия II степени – 26,1 %, анемия, нейтропения, тромбоцитопения – 16,6 % Grade II hypertension – 26.1 %, anemia, neutropenia, thrombocytopenia – 16.6 %

Для оценки непосредственного эффекта терапии мы проанализировали данные компьютерной и ультразвуковой томографии. Для группы первичного лечения рака яичников непосредственная эффективность комбинированной терапии составила 72,6 %, а тот факт, что 58 (69 %) пациенток начинали лечение с неoadьювантной терапии, демонстрирует, что большие изначально имели неблагоприятный прогноз и очень распространенный опухолевый процесс.

Группа с рецидивами рака яичников также была прогностически неблагоприятной, частота ответа составила 53,8 %. В группе пациенток с метастатическим или прогрессирующим раком шейки матки эффект достигнут у 67,7 % больных, при этом 1/3 пациенток были после химиолучевого лечения, что также характеризует эту группу как группу неблагоприятного прогноза. У 5 больных с распространенным раком эндометрия был достигнут стойкий эффект, а у 4 из них — полная клиническая ремиссия. В целом, эффективность лечения этой группы пациенток составила 62,5 %.

Обсуждение

Опухоли женской репродуктивной системы представляют собой крайне гетерогенную патологическую группу и являются самыми распространенными среди женщин, занимая почти 38 % от всех онкопатологий [9], часто требуют проведения химиотерапии. Несмотря на различные пути канцерогенеза в этих опухолях, большую роль в прогрессировании имеет ангиогенез, ключевым медиатором которого является VEGF. VEGF участвует в процессах митогенеза, ангиогенеза, обеспечивает выживание эндотелиальных клеток и индукцию гематопоеза. FDA одобрило показания к применению бевацизумаба для лечения пациенток с первичным и рецидивным раком яичников, персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Добавление таргетной терапии к стандартной химиотерапии позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость при приемлемом уровне токсичности. Наш анализ показал, что применение

российского биоаналога бевацизумаба Авегра® обеспечивает безопасную и эффективную терапию пациенткам с ОЖРС. Сводные данные из 5 лечебных учреждений показали, что пациентки, отбираемые для терапии с применением препарата Авегра®, имеют изначально неблагоприятные факторы прогноза, распространенные стадии болезни и большие остаточные опухоли. Однако непосредственные результаты лечения оказались хорошими.

К сожалению, необходимо признать, что пока крайне небольшая доля нуждающихся пациенток получает поддерживающую терапию бевацизумабом. Возможно, это было связано с его ограниченной доступностью. Сегодня производство российской биофармацевтической компанией ВIOCAD препарата Авегра® позволит удовлетворить потребности в лечении онкогинекологических больных, расширить арсенал схем лечения, в том числе для длительной поддерживающей терапии больных раком яичников. Также препарат будет шире применяться в лечении рецидивных опухолей, при которых добавление бевацизумаба позволяет значительно улучшить отдаленные результаты терапии. Так, К.Ф. McGonigle и Н.Г. Muntz изучали эффективность и безопасность еженедельного приема топотекана 4 мг/м² в комбинации с бевацизумабом 7 мг/кг. Представленные данные по 40 больным с рецидивирующим раком яичников показали 60 % эффект при медиане безрецидивной выживаемости 7,8 мес и общей выживаемости 16,6 мес [10]. С учетом хорошей переносимости данной схемы и отсутствия выраженной гематологической токсичности схему можно применять и в 3-й линии терапии.

Выводы

Таким образом, наш анализ показал, что терапия биосимиляром бевацизумаба Авеграй® Биокад является безопасной и эффективной для онкогинекологических больных. По клиническим эффектам и профилю безопасности Авегра® Биокад сопоставим с соответствующим референтным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viillard C., Larrivee B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis* 2017;20:409–26. DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
3. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):10–6.
4. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779–91.
5. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N. et al. Carboplatin–paclitaxel compared to carboplatin–paclitaxel–bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 – A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):406–12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.013.
6. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0.

7. Redondo A., Colombo N., McCormack M. et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):142–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.07.026.
8. Aghajanian C., Filiaci V., Dizon D.S. et al. A phase II study of frontline paclitaxel/ carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/ carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/ carboplatin/bevacizumab in advanced/ recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018;150:274–81. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.018.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2020. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shchakhzadova A.O. Situation with cancer care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
10. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(16):3731–40.

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: сбор и анализ ретроспективного клинического материала, написание обзора литературы, структуризация статьи; С.Э. Красильников, Д.С. Огай, Т.А. Максименко, В.И. Вознесенский: сбор и анализ историй болезни; А.И. Беришвили: обобщенный анализ данных, предоставленных из различных медицинских учреждений, написание статьи; Т.А. Грея: статистическая обработка историй болезней, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: clinical data collection and retrospective analysis, writing of the literature review, structuring of the article; S.E. Krasilnikov, D.S. Ogay, T.A. Maksimenko, V.I. Voznesenskiy: clinical data collection and analysis; A.I. Berishvili: overall analysis of the data from different healthcare institutions, article writing; T.A. Greyan: statistical processing of medical histories, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. The study was retrospective.

Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ)

М.К. Ибрагимова, Е.В. Кокорина, М.М. Цыганов, О.Н. Чуруксаева, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Марина Константиновна Ибрагимова imk1805@yandex.ru

Важнейшая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в возникновении и развитии цервикального рака неоспорима. Более 90 % случаев верифицированного рака шейки матки являются ВПЧ-положительными. Уровень инфицированности данным вирусом превосходит уровень инфицированности гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией. В настоящее время одним из самых обсуждаемых вопросов является возможность ассоциации ВПЧ с риском развития злокачественных новообразований при локализации в органах, анатомически близко расположенных к шейке матки. Одной из таких локализаций является тело матки. Известно, что в основе рака эндометрия лежит его выраженная гормонозависимость. Тем не менее в канцерогенез новообразований эндометрия вовлечено множество факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения, а также факторы риска, к которым относятся алиментарные, гормональные, наследственные причины. При этом спорным вопросом является причастность к развитию данного типа рака инфицированности ВПЧ. Данные по наличию ВПЧ при раке эндометрия крайне противоречивы: исследователи заявляют как о полном отсутствии влияния вируса на развитие данного типа рака, так и об обнаружении ВПЧ в 60–80 % случаев опухолей. В связи с этим возникает необходимость систематизировать имеющиеся на настоящее время результаты исследований относительно данного вопроса и провести метаанализ ассоциации инфицированности ВПЧ с риском развития рака эндометрия.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, метаанализ, рак эндометрия

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Кокорина Е.В., Цыганов М.М. и др. Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(4):91–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99



Human papillomavirus and endometrial cancer (review of literature and meta-analysis)

М.К. Ibragimova, E.V. Kokorina, M.M. Tsyganov, O.N. Churuksaeva, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
5 Kooperativnyy St., Tomsk 634009, Russia

The important role of human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk in the emergence and development of cervical cancer is undeniable. Approximately 90 % of cases of verified cervical cancer are HPV positive. The level of infection with this virus exceeds that of gonococci, chlamydia and yeast infections. Currently, one of the most discussed issues is the possibility of the association of HPV with the risk of developing malignant neoplasms when localized in organs that are anatomically close to the cervix. One of these localizations is the body of the uterus. It is known that endometrial cancer is based on its pronounced hormone dependence. Nevertheless, many factors are involved in the carcinogenesis of endometrial neoplasms, including genetic and epigenetic disorders, as well as risk factors, which include alimentary, hormonal, hereditary causes. At the same time, a controversial issue is the involvement of HPV in the development of this type of cancer. The data on the presence of HPV in endometrial cancer are extremely contradictory: the researchers claim both the complete absence of the effect of the virus on the development of this type of cancer, and the detection of HPV in 60–80 % of cases of tumors. In this regard, it becomes necessary to systematize the currently available research results on this issue and to conduct a meta-analysis of the association of HPV infection with the risk of endometrial cancer.

Key words: human papillomavirus, meta-analysis, endometrial cancer

For citation: Ibragimova M.K., Kokorina E.V., Tsyganov M.M. et al. Human papillomavirus and endometrial cancer (review of literature and meta-analysis). *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):91–9. (In Russ.).

Эпидемиология и этиология рака эндометрия

Рак эндометрия является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических раков: в развитых странах он находится на 5-м месте в структуре онкологичес-

ких заболеваний женского населения, и, согласно прогнозам, в будущее десятилетие ожидается прирост заболеваемости данной онкологической патологией. Наибольший прирост заболеваемости отмечается

в возрастной группе молодых женщин. Высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Северной Америке, Восточной и Северной Европе, самые низкие — в странах с низким уровнем дохода, таких как Индия и страны Южной Африки, что связывают с низким уровнем диагностики. В некоторых странах Европы, таких как Франция, Нидерланды, Дания, Норвегия и Чехия, наблюдается снижение заболеваемости у женщин моложе 50 лет. Повышение риска развития рака эндометрия отмечается в странах Азии [1].

Известно, что в канцерогенез новообразований эндометрия вовлечено множество факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения, а также факторы риска, к которым относятся алиментарные, гормональные, наследственные причины [2].

В большинстве случаев рак эндометрия является уделом женщин постменопаузального возраста, тем не менее доля женщин репродуктивного и пременопаузального возраста составляет 40 % от общего числа больных. Большая часть случаев диагностируются на ранних стадиях (I–II), благодаря чему 5- и 10-летняя выживаемость составляет 95 и 77 % соответственно. Необходимо отметить, что такие показатели выживаемости являются самыми высокими среди онкогинекологических заболеваний. При диагностике на поздней стадии (IV) 5-летняя выживаемость составляет лишь около 14 % [3]. Ранняя диагностика связана, прежде всего, с наличием частого и выраженного симптома рака эндометрия — аномального маточного кровотечения, присутствующего более чем в 90 % случаев, что увеличивает онконастороженность и заставляет женщин проходить всестороннее онкогинекологическое обследование [4].

Различают 2 патогенетических варианта развития рака эндометрия: к 1-му типу относятся высоко- и умереннодифференцированные эндометриоидные опухоли, на их долю приходится 80–90 % случаев; при 2-м варианте развиваются либо низкодифференцированные эндометриоидные опухоли, либо неэндометриоидные опухоли, отличающиеся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Рак эндометрия 1-го патогенетического варианта является эстрогензависимым, и его развитие тесно связано с факторами, приводящими к избыточной экспрессии эстрогенов на фоне дефицита прогестерона. К таким факторам относятся метаболический синдром, диабет, синдром поликистозных яичников, прием препаратов, содержащих эстроген и не содержащих прогестерон, прием препаратов, содержащих тамоксифен (применяются для лечения рака молочной железы), раннее менархе и поздняя менопауза, а также генетические факторы [5]. Семейный анамнез рака эндометрия увеличивает риск его развития в 2–3 раза. Также одним из важных генетических факторов риска является наличие синдрома Линча, характеризующегося мутациями в генах,

составляющих систему репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Важно отметить, что порядка 5 % больных раком эндометрия являются носительницами данного синдрома [6]. Также повышенный риск развития рака эндометрия имеют женщины с синдромом Каудена, при котором возникает мутация в гене *PTEN*, продукт экспрессии которого является супрессором опухолевого роста [7]. Раку эндометрия 1-го типа, как правило, предшествует атипичная гиперплазия или эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия. Около 1/3 данных патологий перерождаются в опухолевые в течение 1 года. Предполагается, что мутации генов *PTEN*, *PIK3CA*, *PAX2* и *KRAS* являются ранними событиями канцерогенеза эндометрия 1-го типа [8]. Рак 2-го типа является эстрогеннезависимым, возникает из атрофического эндометрия, обнаруживается в более старшем возрасте и имеет худший прогноз по сравнению с опухолями эндометриоидного типа [5]. Опухоли данного типа часто связаны с мутацией гена *TP53*, так, например, для серозного рака эндометрия частота данной мутации составляет до 90 % [9]. Также имеются данные о том, что мутации в гене *BRCA1* повышают риск развития серозного рака эндометрия на 3 % [3].

Рак эндометрия и вирус папилломы человека

Анатомическая близость к шейке матки делает актуальным изучение роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака эндометрия, поскольку в настоящее время данный вирус признается основным этиологическим фактором развития рака шейки матки [10]. Кроме того, имеются данные о том, что ВПЧ-инфекция способствует повышению уровня эстрогенов [11–13] и может таким образом являться кофактором в развитии рака эндометрия 1-го типа.

Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы в основном в эстрогенчувствительных зонах. Эстрадиол, один из наиболее активных женских половых гормонов, обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Ферментативная система цитохромов P-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в 2 основных метаболита: 16 α -гидроксистерон (16 α -ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН). Первый из них относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный эффект, приводящий к нежелательным последствиям. Второй метаболит (2-ОН) обладает умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16 α -ОН, сравнимый с аналогичным в клетках рака молочной железы. Важно отметить, что в норме

эпителиальные клетки матки не способны обеспечить превращение эстрадиола в 16 α -ОН. Следовательно, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Таким образом, для формирования необратимой неоплазии необходимы активная экспрессия генов *E6* и *E7* вируса, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 α -ОН, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения. Иными словами, инфицирование клетки ВПЧ приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественного синтеза 16 α -ОН. Это соединение, как уже упоминалось, обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные благоприятные условия для злокачественного перерождения клетки, содержащей ВПЧ. Кроме того, 16 α -ОН способен образовывать необратимые комплексы с эстрадиоловым рецептором и вызывать пролонгированные эффекты. С учетом того, что ген *E7* имеет эстрадиолзависимый характер экспрессии, образующийся стабильный комплекс эстрадиоловый рецептор – 16 α -ОН (ER16 α) взаимодействует с регуля-

торной областью гена *E7*, вызывая усиление его экспрессии. Таким образом, вирус, стимулируя преимущественное образование 16 α -ОН, обеспечивает устойчивый синтез вирусного онкобелка *E7*, отвечающего как за малигнизацию, так и за подавление системы иммунологического надзора, обеспечивая тем самым благоприятные условия для роста злокачественных клеток. Предполагается, что в отношении рака эндометрия при условии инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска может быть рассмотрена теория «генотоксического» эстрогениндуцированного канцерогенеза [14].

Первые сообщения о присутствии ВПЧ в опухолевой ткани эндометрия относятся к 1990 годам: встречаемость вируса варьирует от 1,6 % [15] до 61,1 % [16], а некоторые исследования этого времени показывают полное отсутствие вируса [17–19].

В настоящей работе для проведения метаанализа приводятся данные литературы за последние 20 лет (см. таблицу), поскольку используются более чувствительные методы и более широкий спектр генотипов ВПЧ (12 генотипов). Хронология табличных данных соблюдена по годам.

Распространенность вируса папилломы человека при раке эндометрия
Prevalence of human papillomavirus in endometrial cancer

Исследование Study	Метод Method	Материал Material	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Случай Case		Контроль Control	
				Всего, n Total, n	ВПЧ+, n (%) HPV+, n (%)	Всего, n Total, n	ВПЧ+, n (%) HPV+, n (%)
A. Semczuk et al., 2000 [20]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	54	13 (24,1)	–	–
S.M. Ip et al., 2002 [21]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 45, 51, 55, 57, 59	55	5 (9,1)	5	0
M.K. Plunkett et al., 2003 [22]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18, 31, 33, 35, 45, 58	50	1 (2,0)	–	–
H.J. Yang et al., 2003 [23]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	46	7 (15,2)	–	–
T.W. Park et al., 2004 [24]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	10	0	–	–
K. Chinen et al., 2004 [25]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58	20	0	8	0
A. Gingelmaier et al., 2007 [26]	ИГХ IHC	Ткань Tissue	18	8	7 (87,5)	–	–
Л.А. Ашрафян и соавт., 2007 [27] L.A. Ashrafyan et al., 2007 [27]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 59, 83	60	7 (11,7)	30	4 (13,3)
A. Giatromanolaki et al., 2007 [28]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	25	11 (44,0)	–	–
E.N. Fedrizzi et al., 2009 [29]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	50	4 (8,0)	50	5 (10,0)

Окончание таблицы

The end of table

Исследование Study	Метод Method	Материал Material	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Случай Case		Контроль Control	
				Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)
Р.Е. Castle et al., 2010 [30]	Hybrid Capture 2	Ткань Tissue	16, 18	57	3 (5,3)	–	–
Н.А. Бабаева и соавт., 2013 [31] N.A. Babaeva et al., 2013 [31]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18, 54, 51	60	7 (11,7)	40	4 (10,0)
N. Karadayi et al., 2013 [32]	CISH, ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	60	0	56	0
M.W. Jones et al., 2013 [33]	FISH	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52	39	0	–	–
Л.А. Ашрафян и соавт., 2015 [34] L.A. Ashrafyan et al., 2015 [34]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 42, 43, 44, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	68	8 (11,8)	52	5 (9,6)
A. Zaidan Hassan et al., 2016 [35]	CISH	Ткань Tissue	16, 18	30	19 (63,3)	20	5 (25,0)
Т.А. Зыкова и соавт., 2018 [36] T.A. Zyкова et al., 2018 [36]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	57	31 (54,4)	–	–
М.А. Abu-Lubad et al., 2020 [37]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	36	5 (13,9)	36	3 (8,3)
Всего Total				785	128 (16,3)	297	26 (8,8)

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИГХ – иммуногистохимический анализ; CISH – хромогенная гибридизация *in situ*; FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*. Серым цветом отмечены исследования, вошедшие в метаанализ.

Note. HPV – human papillomavirus; PCR – polymerase chain reaction; ИГХ – immunohistochemical analysis; CISH – chromogenic *in situ* hybridization; FISH – fluorescence *in situ* hybridization. Studies that were included in the meta-analysis marked in gray color.

Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) [38, 39]. Для проведения метаанализа в обязательном порядке учитывались исследования типа «случай – контроль», когда материалом служили образцы опухолевой (случай) и нормальной ткани (контроль), основным методом явилась полимеразная цепная реакция. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ представлена на рис. 1.

Всего в обзор вошло 18 исследований. По результатам всех исследований распространенность ВПЧ при раке эндометрия в среднем составила 16,3 %, варьируя от 0 до 87,5 %; в образцах нормальной ткани яичника вирус встречается в среднем в 8,8 % случаев (от 0 до 25 %). Наиболее распространенными генотипами ВПЧ оказались 16-й и 18-й.

Стоит отметить работу М. Hisada и соавт. [40], в которой было проведено определение наличия антител к ВПЧ 16-го генотипа в сыворотке крови 39 пациенток с раком эндометрия. В результате исследования у 11 (29 %) пациенток были обнаружены антитела к ВПЧ 16-го генотипа, связь с раком эндометрия при этом установлена не была (отношение шансов 1,6; 95 % доверительный интервал 0,6 ± 3,8). Стоит обратить внимание на исследование Н.Я. Yang и соавт. [23], в котором определяется не только качественное наличие ДНК ВПЧ, но и количественное, а также проведена оценка физического статуса. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевых образцах составила 15,2 % (7 из 46), при этом во всех образцах был обнаружен 16-й генотип. Уровень вирусной нагрузки оказался клинически малозначимым: в 6 образцах из 7 (85,7 %) вирус находился в эписомальной форме, и только в 1 случае из 7 (14,3 %) в

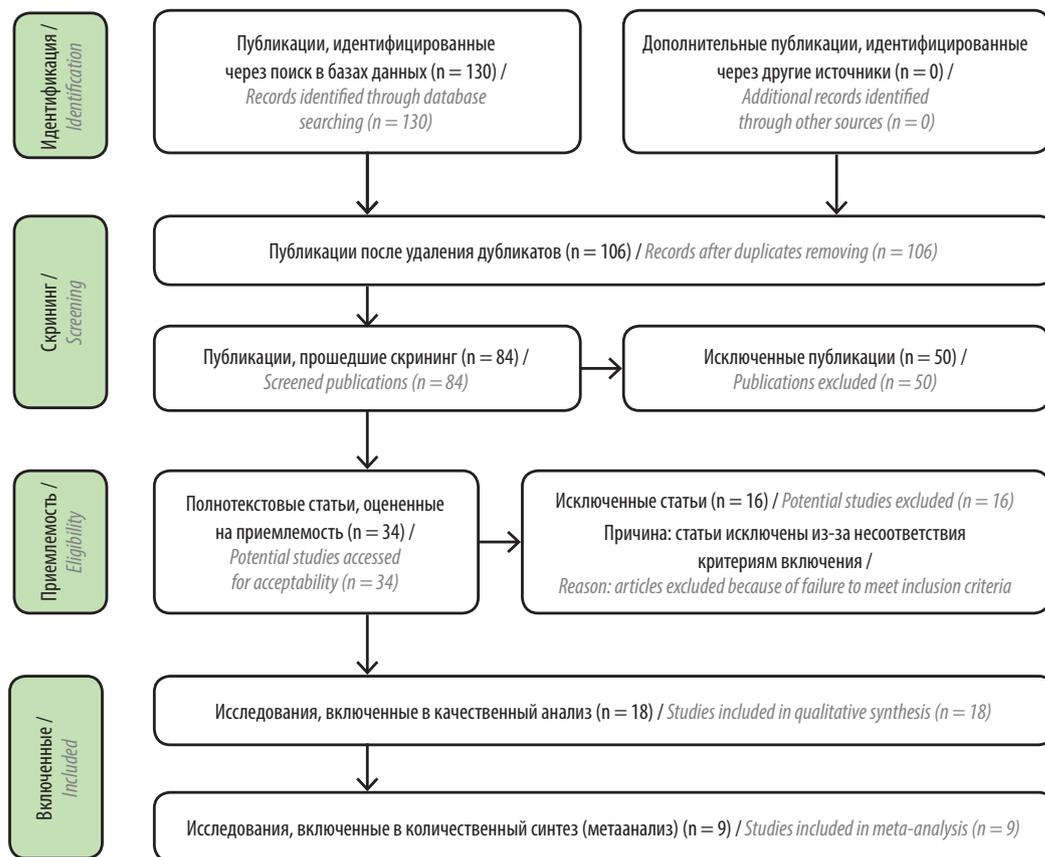


Рис. 1. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ, составленная с учетом требований PRISMA
Fig. 1. Flow chart of research search and analysis for inclusion in the meta-analysis, compiled with the requirements of PRISMA in mind

была обнаружена интеграция вируса в геном клетки-хозяина.

Другим интересным исследованием является работа Т.А. Зыковой и соавт. [36], в которой была проанализирована связь ВПЧ-инфекции с клинико-морфологическими параметрами опухоли. Была установлена связь ВПЧ-инфекции с гистологическим типом опухоли (плоскоклеточные карциномы чаще были ВПЧ-положительными) и степенью дифференцировки (с увеличением степени дифференцировки уменьшалась встречаемость ВПЧ). Связи ВПЧ-инфекции с возрастом и метастазированием установлено не было, в отношении степени заболевания были получены противоречивые результаты. Необходимо обратить внимание на статью T. Daggé и соавт. [41], в которой авторы описывают случай опухоли крайне редкой локализации, сочетанной с ВПЧ-инфекцией. У 28-летней пациентки была диагностирована первичная плоскоклеточная карцинома эндометрия (primary squamous cell carcinoma), встречающаяся менее чем в 1 % случаев. Гибридизация *in situ* продемонстрировала наличие ВПЧ 16-го и 18-го генотипа. Примечательно, что ранее при данной разновидности опухоли было отмечено наличие ВПЧ 31-го генотипа [42] и 16-го генотипа [43].

В метаанализ из 18 исследований вошли 9 (отмечены в таблице серым цветом), которые были проведены по типу «случай – контроль». Метаанализ был выполнен при помощи программы Meta-Essentials 1.5. Результат метаанализа 9 исследований представлен на рис. 2.

Анализ данных по распространенности ВПЧ, согласно результатам исследований, вошедших в представленный метаанализ, показал, что ВПЧ встречается при раке эндометрия в 12,5 % случаев, а в образцах контрольной группы вирус детектировали в 8,8 % случаев. При этом суммарное отношение шансов риска развития рака эндометрия при ВПЧ-инфекции составило 1,07 (95 % доверительный интервал 0,48–2,38), иначе говоря, связи не обнаружено. Показатель гетерогенности выборки $I^2 = 52,73 \%$, Cochrane Q-test составил $p = 0,031$ при необходимом уровне $p < 0,1$, поэтому была использована Random-модель. Воронкообразный график не показывает значимую асимметрию (см. рис. 2), и тест Бетта показал, что в этом метаанализе не было значимой систематической ошибки публикаций ($p = 0,297$). Однако результат теста Эггера не был значимым ($p = 0,954$).

Исследование Study	Отношение шансов Odds ratio	Нижняя граница доверительного интервала Confidence interval lower limit	Верхняя граница доверительного интервала Confidence interval upper limit	Вес, % Weight, %
S.M. Ip и соавт., 2002, Китай [21] S.M. Ip et al., 2002, China [21]	0,83	0,04	18,33	5,22
Л.А. Ашрафян, 2007, Россия [27] L.A. Ashrafyan, 2007, Russia [27]	1,16	0,31	4,42	14,20
E.N. Fedrizzi и соавт., 2009, Бразилия [29] E.N. Fedrizzi et al., 2009, Brasil [29]	1,28	0,32	5,15	13,67
Н.А. Бабаева и др., 2013, Россия [31] N.A. Babaeva et al., 2013, Russia [31]	0,84	0,23	3,13	14,33
N. Karadayi и соавт., 2013, Турция [32] N. Karadayi et al., 2013, Turkey [32]	1,07	0,02	57,22	3,39
Л.А. Ашрафян и соавт., 2015, Россия [34] L.A. Ashrafyan et al., 2015, Russia [34]	0,80	0,24	2,63	15,39
A. Zaidan Hassan и соавт., 2016, Ирак [35] A. Zaidan Hassan et al., 2016, Iraq [35]	0,19	0,05	0,70	14,72
M.A. Abu-Lubad и соавт., 2020, Иордания [37] M.A. Abu-Lubad, 2020, Jordan [37]	6,20	1,95	19,74	15,78
K. Chinen и соавт., 2004, Япония [25] K. Chinen et al., 2004, Japan [25]	2,41	0.04	158,94	–
Всего Total	1,07	0,48	2,38	–

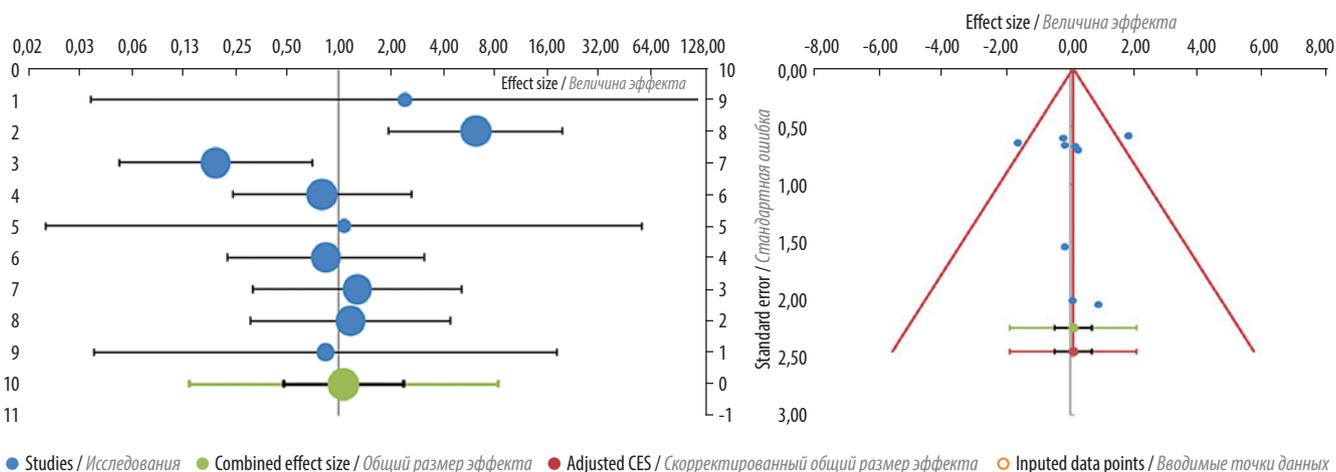


Рис. 2. Результаты метаанализа связи инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, с риском развития рака эндометрия
Fig. 2. Results of the meta-analysis assessing the correlation between infections caused by human papilloma virus and risk of endometrial cancer

Обсуждение

Вовлечение ВПЧ-инфекции в патогенез карциномы эндометрия является дискуссионным. Существующие исследования рака эндометрия связывают эстрогенное гормональное действие с его патогенезом, за исключением молодых пациенток, у которых это гормональное действие не должно присутствовать, однако другие факторы, такие как ВПЧ, игнорируются [29]. При этом показано,

что ВПЧ детектируется при злокачественных поражениях верхних отделов половых путей, однако последствия инфицирования неизвестны [21]. По-прежнему нет ответа на вопрос, может ли инфицирование ВПЧ привести к возникновению морфологических изменений в эпителии железистого типа эндометрия, поскольку койлоцитоподобные изменения были зарегистрированы только в плоскоклеточном компоненте некоторых аденокарцином

эндометрия. При этом ВПЧ считается не только инфекционным агентом, но также может стимулировать возникновение плоскоклеточной метаплазии в эндометрии [44]. Обнаружение ВПЧ-инфекции в случаях карциномы эндометрия может дать представление о ее причастности к патогенезу карциномы эндометрия, а ее обнаружение в контрольных образцах может обеспечить прогноз относительно риска развития рака эндометрия. Согласно данным метаанализа, ДНК ВПЧ детектируется в 12,5 % случаев рака эндометрия и в 8,8 % случаев в нормальной ткани эндометрия. Исследования предыдущих лет показали более высокие уровни инфицированности — до 87,5 % [26, 28, 35, 36]. Напротив, другие исследователи показали отсутствие связи между ВПЧ и карциномой эндометрия [24, 32, 33].

Нами определено, что ВПЧ идентифицируется почти в равной степени как среди больных с диагнозом рака эндометрия, так и среди пациенток контрольной группы, что не показывает отсутствие связи наличия ВПЧ с риском возникновения рака эндометрия. Это достаточно необычный результат, учитывая анатомическую близость с шейкой матки, для которой такая связь четко установлена. Одним из возможных объяснений этому может быть тот факт, что в период активной половой жизни, когда наиболее вероятен риск заражения ВПЧ, длительная персистенция вируса в эндометрии прерывается менструациями, в период которых эндометрий значительно утолщается, становится более богатым железами и обильнее кровоснабжается в последней фазе менструального цикла, и, если не происходит имплантации эмбриона, большая часть эндометрия (функциональная) отпадает и удаляется из матки во время менструации. Более глубокий слой эндометрия принимает участие в восстановлении слизистой оболочки матки после отторжения поверхностного слоя [45]. Можно предположить, что именно с этим связаны низкая степень персистенции ВПЧ при раке эндометрия и отсутствие связи наличия вируса с риском возникновения данного типа рака.

По этой причине также важно отметить, что поиск прогностических биомаркеров при раке эндометрия актуален на сегодняшний день. Так, в 2020 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ, в котором собраны все белковые биомаркеры, связанные с клиническими и прогностическими факторами, возникновением рецидива и показателями выживаемости при раке эндометрия. Соответствующие исследования были выявлены путем поиска в базе данных PubMed за период с 1991 по 2020 г. Всего в анализ вошло 398 исследований, в которых было собрано 255 белков, связанных с прогнозом рака эндометрия. Было определено, что белки MUC16, ESR1, PGR, TP53, WFDC2, MKI67, ERBB2, L1CAM, CDH1, PTEN и MMR являются наиболее подтвержденными прогностическими биомаркерами. На основе метаанализа было продемонстрировано, что ESR1, TP53 и WFDC2 показали потенциальную полезность для прогнозирования общей выживаемости при раке эндометрия [46].

Заключение

В качестве заключения важным будет отметить, что данный метаанализ не обнаружил ассоциацию ВПЧ-инфекции с риском развития рака эндометрия. Тем не менее увеличение частоты развития рака эндометрия в молодом возрасте, высокая инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди населения, механизм вирусного канцерогенеза дают почву для будущих исследований и анализа. Необходимо отдельно рассмотреть пациенток в постменопаузе, когда персистенция вируса в эндометрии не прерывается менструациями. Кроме того, для дальнейшего выяснения связи ВПЧ высокого канцерогенного риска с риском развития рака эндометрия, его влияния на прогноз заболевания необходимы исследования, основанные на типировании ВПЧ высокого канцерогенного риска, и исследование таких вирусологических показателей, как вирусная нагрузка и физический статус вируса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *JNCI* 2018;110(4):354–61. DOI: 10.1093/jnci/djx214.
2. Абузарова Г.Р., Алентов И.И., Анпилов С.В. и др. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. [Abuzarova G.R., Alentov I.I., Anpilov S.V. et al. *Oncogynecology: national leadership*. Eds.: A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Styliidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.).] DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384.
3. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:79–97. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006.
4. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A. et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med* 2018;178(9):1210–22. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2820.
5. Urlick M.E., Bell D.W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19(9):510–21. DOI: 10.1038/s41568-019-0177-x.
6. Johnatty S.E., Tan Y.Y., Buchanan D.D. et al. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch syndrome: implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):381–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.011.
7. Mester J., Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*

- 2015;111(1):125–30.
DOI: 10.1002/jso.23735.
8. Costas L., Frias-Gomez J., Guardiola M. et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2019;145(12):3194–206.
DOI: 10.1002/ijc.32514.
 9. O'Hara A.J., Bell D.W. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genom Genet* 2012;2012(2):33.
DOI: 10.2147/AGG.S28953.
 10. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Exp Op Pharmacother* 2011;12(14):2189–204.
DOI: 10.1517/14656566.2011.596527.
 11. Salazar E., Mercado E., Sojo I. et al. Relationship between estradiol 16 α -hydroxylation and human papillomavirus infection in cervical cell transformation. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(5):335–40.
 12. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C. et al. Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2011;20(12):2532–40.
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0753.
 13. Spurgeon M.E., den Boon J.A., Horswill M. et al. Human papillomavirus oncogenes reprogram the cervical cancer microenvironment independently of and synergistically with estrogen. *Proc Nat Acad Sci* 2017;114(43):E9076–E9085.
DOI: 10.1073/pnas.1712018114.
 14. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во «Дмитрий График Групп», 2008. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Tumors of the reproductive organs (etiology and pathogenesis). Moscow: Publishing house Dimitryevy Graphic Group, 2008. 216 p. (In Russ.)].
 15. Anwar K., Nakakuki K., Imai H. et al. Infection of human papillomavirus (HPV) and p53 over-expression in human female genital tract carcinoma. *J Pakistan Med Assoc* 1996;46:220–4.
 16. Lai C.H., Wang C.Y., Lin C.Y. et al. Detection of human papillomavirus RNA in ovarian and endometrial carcinomas by reverse transcription/polymerase chain reaction. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38(4):276–80.
DOI: 10.1159/000292496.
 17. Bergeron C., Shah K., Daniel R. et al. Search for human papillomaviruses in normal, hyperplastic, and neoplastic endometria. *Obstet Gynecol* 1988;72(3Pt 1):383–7.
 18. Mackenzie S.L., Gillespie M.T., Scurry J.P. et al. Parathyroid hormone-related protein and human papillomavirus in gynecological tumors. *Int J Cancer* 1994;56(3):324–30.
DOI: 10.1002/ijc.2910560305.
 19. Nachisuga T., Matsuo N., Iwasaka T. et al. Human papillomavirus and p53 overexpression in carcinomas of the uterine cervix, lower uterine segment and endometrium. *Pathology* 1996;28(1):28–31.
DOI: 10.1080/00313029600169463.
 20. Semczuk A., Stenzel A., Baranowski W. et al. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 in human neoplastic endometrium: lack of correlation with established prognostic factors. *Oncol Rep* 2000;7(4):905–15.
DOI: 10.3892/or.7.4.905.
 21. Ip S., Wong L.C., Xu C.M. et al. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):104–11.
DOI: 10.1006/gyno.2002.6784.
 22. Plunkett M.K., Brestovac B., Thompson J. et al. The value of HPV DNA typing in the distinction between adenocarcinoma of endocervical and endometrial origin. *Pathology* 2003;35(5):397–401.
DOI: 10.1080/00313020310001602611.
 23. Yang H.J., Liu V.W.S., Tsang P.C.K. et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. *Tumor Biology* 2003;24(6):310–316.
DOI: 10.1159/000076463.
 24. Park T.W., Zivanovic O., Theuerkauf I. et al. The diagnostic utility of human papillomavirus-testing in combination with immunohistochemistry in advanced gynaecologic pelvic tumours: a new diagnostic approach. *Int J Oncol* 2004;24(4):829–36.
 25. Chinen K., Kamiyama K., Kinjo T. et al. Morules in endometrial carcinoma and benign endometrial lesions differ from squamous differentiation tissue and are not infected with human papillomavirus. *J Clin Pathol* 2004;57:918–26.
DOI: 10.1136/jcp.2004.017996.
 26. Gingelmaier A., Gutsche S., Mylonas I. et al. Expression of HPV, steroid receptors (ER α , ER β , PR-A and PR-B) and inhibin/activin subunits (α , β A and β B) in adenocarcinoma of endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2007;27(4A):2011–7.
 27. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова И.О. и др. Рак вульвы, эндометрия, яичников в постменопаузе – роль инфекционного фактора. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;(4):72–8. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Basova I.O. et al. Cancer of the vulva, endometrium, ovaries in postmenopause: implication of an infectious agent. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2007;(4):72–8. (In Russ.)].
 28. Giatromanolaki A., Sivridis E., Papazoglou D. et al. Human papillomavirus in endometrial adenocarcinomas: infectious agent or a mere “passenger”? *Inf Dis Obstet Gynecol* 2007;2007:60549.
DOI: 10.1155/2007/60549.
 29. Fedrizzi E.N., Villa L.L., de Souza I.V. et al. Does human papillomavirus play a role in endometrial carcinogenesis? *Int J Gynecol Pathol* 2009;28(4):322–7.
DOI: 10.1097/PGP.0b013e318199943b.
 30. Castle P.E., Fetterman B., Poitras N. et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115(2):243–8.
DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c799a3.
 31. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2013;1(13). [Babaeva, N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. The role of papillomavirus infection in cancers of female reproductive system after menopause. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Herald of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology* 2013;1(13). (In Russ.)].
 32. Karadayi N., Gecer M., Kayahan S. et al. Association between human papillomavirus and endometrial adenocarcinoma. *Medical Oncol* 2013;30(3):597.
DOI: 10.1007/s12032-013-0597-5.
 33. Jones M.W., Onisko A., Dabbs D.J. et al. Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(2):380–4.
DOI: 10.1097/IGC.0b013e31825cc8ee.
 34. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Папилломавирусная инфекция и нарушение баланса эстрогенных метаболитов как факторы риска развития рака органов женской репродуктивной системы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(1):5–12. [Ashrafyan L.A., Babaeva, N.A., Antonova I.B. et al. Papillomavirus infection and estrogen metabolite imbalance as risk factors for cancer of the female reproductive system. *Onkologiya. Zhurnal in. P.A. Gertzena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2015;4(1):5–12. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/onkolog2015415-12.
 35. Zaidan Hassan A., AL-Khalidi S.J., Mohammed B.S. et al. Detection human papilloma virus genotype (16/18) in iraqi women patients with endometrial carcinoma by using chromogen-insitu hybridization (CISH) technique. *Iraqi J Cancer Med Genet* 2016;9(1):74–81.
 36. Зыкова Т.А., Моисеенко Т.И., Францианц Е.М. и др. Взаимосвязь ВПЧ-инфицирования карциномы эндометрия с ее клинико-морфологическими особенностями. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(5):75–82. [Zykova T.A.,

- Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M. et al. Interrelation of HPV-infection of endometriy carcinoma and its clinical-morphological features. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(5):75–82. (In Russ.]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-75-82.
37. Abu-Lubad M.A., Jarajreh D.A., Helaly G.F. et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. *J Inf Pub Health* 2020;13(4):613–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.017.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336–41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
39. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):e1–34. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
40. Hisada M., van den Berg B.J., Strickler H.D. et al. Prospective study of antibody to human papilloma virus type 16 and risk of cervical, endometrial, and ovarian cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(4):335–41. DOI: 10.1023/a:1011236803257.
41. Darré T., Aboubakari A.S., Sonhayé L. et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with human papilloma virus in a young woman: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13(1):167. DOI: 10.1186/s13256-019-2098-4.
42. Kataoka A., Nishida T., Sugiyama T. et al. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):180–4. DOI: 10.1006/gyno.1996.4597.
43. Horn L.C., Richter C.E., Eininkel J. et al. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(4):193–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2005.09.001.
44. Kealy W.F., Annis P.G., Barry J.A. et al. Adenoacanthoma of the endometrium: morphological changes induced by human papillomavirus. *J Clin Pathol* 1990;43:554–9. DOI: 10.1136/jcp.43.7.554.
45. Uccelli A., Wolff T., Valente P. et al. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20011. DOI: 10.4414/sm.w.2019.20011.
46. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G. et al. Prognostic biomarkers in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(6):1900. DOI: 10.3390/jcm9061900.

Вклад авторов

М.К. Ибрагимова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.В. Кокорина: получение данных для анализа;
М.М. Цыганов: обзор публикаций по теме статьи;
О.Н. Чуруксаева: редактирование текста рукописи;
Н.В. Литвяков: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

M.K. Ibragimova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;
E.V. Kokorina: obtaining data for analysis;
M.M. Tsyganov: reviewing of publications of the article's theme;
O.N. Churuksaeva: article editing;
N.V. Litvyakov: analysis of the data obtained, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>
Н.В. Литвяков / N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.10.2020. Принята к публикации: 04.12.2020.

Article submitted: 26.10.2020. Accepted for publication: 04.12.2020.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <https://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.